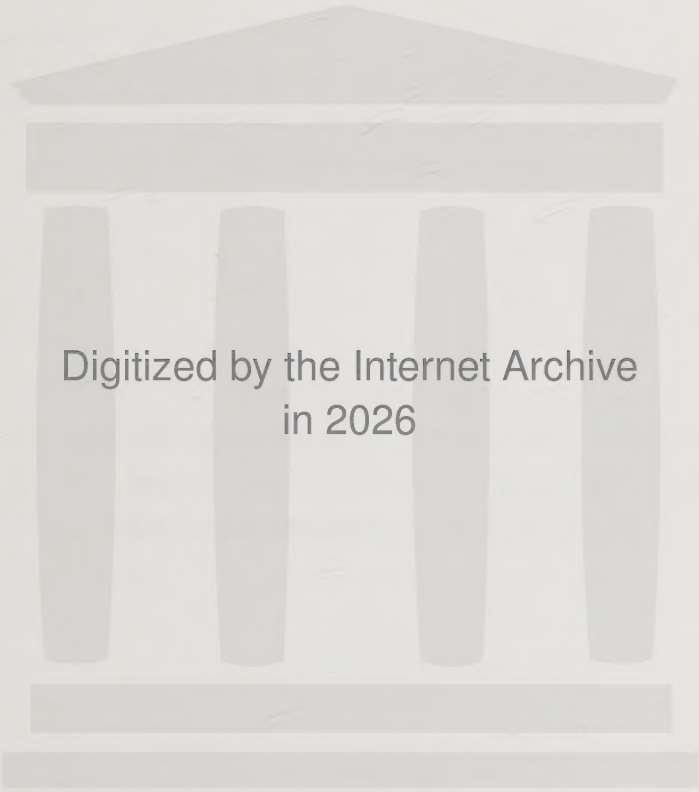
UNTERSUCHUNGEN ZUR KORRELATION FEINGEWEBLICHER UND LABORCHEMISCHER VERÄNDERUNGEN BEI DER LEBERZELLVERFETTUNG

JOSEPH HOLL

1971


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0060

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. med. H. Schwiegk

UNTERSUCHUNGEN ZUR KORRELATION FEINGEWEBLICHER UND LABORCHEMISCHER VERÄNDERUNGEN BEI DER LEBERZELLVERFETTUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Joseph Holl
aus München

Jahr 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. J. Eisenburg
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Schwiegk
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.12.1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. FETTLEBER	
Einleitung	1
Allgemeine Häufigkeit der Fettleber	1
Definition und pathologische Anatomie	3
Einteilung der Fettleber	6
Chemie der Fettleber	6
Physiologische Mechanismen	7
Möglichkeiten der formalen Fettleberenstehung	10
Ursachen der Fettleber	12
Fettleber und Cirrhose	28
Klinische Symptomatik	30
Diagnostische Möglichkeiten	31
II. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	34
III. DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG	79
IV. LITERATUR	87

I. DIE FETTLEBER

1. Einleitung

Die Fettleber als klinisches Problem beschäftigt die Medizin eigentlich erst seit 20 Jahren, obwohl sie schon 1836 durch Addison (1) und 1839 durch Rokitansky (170) beschrieben wurde. Für die wachsende Bedeutung der Fettleber gibt es mehrere Gründe. Der wichtigste ist vielleicht nicht der, daß die Fettleber an Häufigkeit zugenommen hat. Sie wird heute häufiger diagnostiziert als früher, einmal, weil öfters an sie gedacht wird, andrerseits, weil durch die Biopsie die unsichere klinische Diagnose einwandfrei zu belegen ist. Eine tatsächliche Zunahme ist daneben in Anbetracht des allgemeinen Wohlstandes anzunehmen. Viel bedeutsamer ist aber, daß in der Fettleber ein Alarmsignal für ernstere Krankheiten zu sehen ist und daß sie als mögliche Vorstufe der Leber-Cirrhose betrachtet werden muß.

2. Allgemeine Häufigkeit der Fettleber

Aus Kliniken, die sich mit Lebererkrankungen befassen, wird über eine zahlenmäßige Zunahme der Fettleber in den letzten Jahren berichtet; die allgemeine Häufigkeit wird aber verschieden angegeben. So teilte 1953 Wewalka (178) mit, daß in ca. 10 % seiner bioptischen Untersuchungen eine Leberverfettung gefunden wurde. Thaler (171) fand in Biopsien von 2490 Patienten 501 verfettete Lebern, was 20,1 % entspricht und sich mit den Angaben von Knick (4) deckt. Knick fand bei 624 Punktionen im Jahre 1962 in 21,5 % eine Fettleber gegenüber 8 % im Jahre 1954. Auch Kalk (77) fand 1965 eine

Zunahme der Fettleber im Zehnjanreszeitraum von 8 % auf 21,5 %. Dittrich (36) verzeichnete 1963 bei 1300 Biopsien 149 (10 %) Fälle von Steatose. 1964 erfaßte er nochmals bei einer Durchsicht seines gesamten bioptischen Materials von 3000 Punktionen 290 Fettlebern (37). Von Siede (150) wurden 1962 innerhalb von 10 Jahren unter 3758 Leberkranken 513 Fälle von Fettleber beobachtet. Bei Gros (58) wiederum wurden während 1962-1963 bei 693 Biopsien 154 Patienten mit Fettleber ausgewertet. Kinzlmaier (87) fand in seinem Biopsiematerial 517 Fettlebern. Wildhirt (180,181) berichtet 1962 über eine Zunahme der Fettleber um das 4-fache gegenüber einem Vergleichszeitraum vor 10 Jahren. Er ist mit Kalk einig, daß die Häufigkeitszunahme der Fettleber in den letzten 10 Jahren echt ist und nicht nur eine Folge der bioptischen Diagnostik. Anhand einer Zusammenstellung von 1950 bis 1964 der Fettleberhäufigkeit seiner Klinik zeigt Wildhirt (182), daß im Jahre 1950 6,5 % des Biopsiematerials eine Fettleber aufweisen, in den Jahren 1951-1957 waren es schwankend jeweils zwischen 3 % und 6 %. Im Jahre 1958 erfolgte dann ein Anstieg auf 8 %, 1960 auf 10,5 %, 1963 auf 12 % und 1964 auf 19,3 %. Fischer (51) fand unter 358 Biopsien, die von 1957-1964 durchgeführt wurden, sogar bei 131 Patienten eine Fettleber (d.h. bei über einem Drittel). Vergleicht man die Autoren, so gibt Wewalka 10 %, Thaler 20 %, Knick 21 % und Gros 22 % an. Berücksichtigt man die Beobachtungsräume dieser Autoren, so ergibt sich, daß der Fettleberanteil an dem durch Biopsie erfaßten Krankengut um 20 % liegt.

Im unmittelbaren Anschluß an den Krieg war eine Häufung der Fettleber zu erkennen (75). Es war eine Fettleber, die auf

dem Boden einer Mangelernährung entstand. In den darauffolgenden Jahren war eine Abnahme zu verzeichnen, der ab 1955 etwa wiederum eine auffallende Zunahme der Fettleber folgte.

3. Definition und pathologische Anatomie

Die Fettleber ist, wie die verschiedenen Bezeichnungen wie Fettinfiltration, Leberzellverfettung und Steatosis hepatis ausdrücken, ein anatomisch-pathologischer Begriff. Unter Fettleber versteht man einen abnormen Fettgehalt des Leberparenchyms (169). In der normalen Leber findet sich chemisch extrahierbares Fett, das bei Erwachsenen 2-4 % des Feuchtgewichtes beträgt (120) und mit den üblichen histologischen Methoden nicht nachweisbar ist (25). Nur fluoreszenz- und elektronenoptisch lassen sich die beim ungestörten Fettumsatz stets vorhandenen Fette als kleine Tröpfchen sichtbar machen (94). Diese maskierten oder "fein dispersen" (154) Fette sind größten Teils Phosphatide, Triglyceride, Cholesterin und Cholesterinester. Es handelt sich um Fett mit einer Jodzahl zwischen 110 und 115, während die Jodzahl des Depotfettes 55-60 beträgt (118). Bei zunehmender Verfettung der Leber nimmt die Jodzahl ab (35). Tritt bei den Fetten eine Entmischung von Phosphatiden und Triglyceriden ein (15) oder aber übersteigt der Fettgehalt der Leber den sogenannten Schwellenwert, zeigen die Leberzellen mit Sudan färbbare Fetttropfen im Cytoplasma, die in der H.E.-Färbung als leere Vakuolen in Erscheinung treten (119). Der Schwellenwert, der unter Einfluß von Äthylalkohol erhöht sein kann (120), liegt beim Menschen bei etwa 10-12 % Fettgehalt des Trockengewichts (77). Für Erwachsene gilt ein Fettgehalt der Leber von

2,5 - 4,4 g pro 100 g Feuchtgewicht als physiologisch (134). Der Fettgehalt kann bis über 50 % des Feuchtgewichtes ansteigen (44). Das Sichtbarwerden im histologischen Präparat hängt allerdings nicht nur von der Menge des Neutralfettes, sondern auch vom Phosphatidgehalt der Zelle ab. Je geringer er ist, um so mehr Neutralfett ist im Schnitt erkennbar (38,63). Nicht ganz einfach ist die Feststellung, welche Form der Verfettung als normal und welche als eindeutig pathologisch anzusehen ist. Hoft (70) sieht das wesentliche Unterscheidungsmerkmal darin, daß die physiologische Fettvermehrung nur in bestimmten Stoffwechselphasen auftritt, während bei der krankhaften Leberverfettung ständig eine erhöhte Fettablagerung erfolgt. Die Verfettung findet vornehmlich im Cytoplasma der Leberzellen zwischen den Organellen statt. Zu Beginn der Zellverfettung liegen kleine Tröpfchen reihenweise an der Blutseite der Zelle und ordnen sich an die Mitochondrien an. Popper (120) nennt diese Form der Fettablagerung "perivaskuläre Verfettung" und sieht sie funktionell als Speicherungsphase an. Die perinucleäre Fettverteilung stellt funktionell nach Popper die Verarbeitungsphase dar, in welche die perivaskuläre Speicherungsform übergeht. Man sieht in der Mitte der Leberzellen feine, staubförmige Tröpfchen von 1-2µ Durchmesser. Allgemein wird diese Verfettung feintropfig bezeichnet. Die perivaskuläre Verteilung kann soweit fortschreiten, daß die Tröpfchen bis zu 4µ groß über das gesamte Cytoplasma verteilt sind (20), was der mitteltropfigen Verfettung entspricht (134,168,171). Dieses Stadium kann weiter fortschreiten, so daß die kleinen Tröpfchen zu großen zusammenfließen und ein oder zwei Fett-

tropfen bis zu 10µ Durchmesser in den Leberzellen außer den vielen kleinen Tröpfchen vorhanden sind. Die großtropfige Fettablagerung nimmt fast den ganzen Cytoplasmaleib ein und verdrängt den Zellkern an den Zellrand. Solche großen Tropfen, die unökonomische Anordnungen der Stoffwechselzentren schaffen, können zur Nekrose der Zelle führen (167). Wenn die Verfettung länger anhält, können die Tropfen durch Einreißen der Zellgrenzen von mehreren solcher Zellen zu einer sogenannten Fettcyste zusammenfließen. Einzelnekrosen und Fettcysten können entzündliche Reaktionen des Mesenchyms auslösen, damit setzen sie die zur Bindegewebswucherung und zum cirrhotischen Umbau führende Entwicklung in Gang (38,94).

Bezogen auf das ganze Leberläppchen ist es noch üblich die Verfettung nach ihrer Lokalisation einzuteilen (zentrale, periphere und diffuse Verfettung.)Rappaport (127) erklärt die Lokalisation auf Grund der terminalen Gefäßversorgung des Leberparenchyms. Meier-Ruge (110) glaubt, daß die periphere und diffuse Verfettung durch eine größere Schädigung hervorgerufen wird als die zentrale Verfettung, der nur eine leichte funktionelle Störung zugrundeliege. Ursachen der peripheren Verfettung sind vorwiegend Stoffwechselstörungen, hervorgerufen durch Intoxikationen und Mangelernährung. Fett im Läppchenzentrum kommt meistens bei Sauerstoffmangel vor. Zur diffusen Verfettung kommt es hauptsächlich bei Infektionskrankheiten und den verschiedensten Intoxikationen (120,134). Bedeutender als die Lokalisierung der Verfettung im Läppchen ist ihr Ausmaß. Man spricht von einer disseminierten Verfettung (94,168,171), wenn nur einzelne, verstreut liegende

Leberzellen betroffen sind. Bei einer herdförmigen bzw. zonalen Verfettung beschränkt sich die Fettablagerung auf größere Gruppen von Leberzellen oder zusammenhängende Läppchenbezirke. Unter diffuser Verfettung versteht man eine totale Leberverfettung, die das gesamte Parenchym mehr oder weniger gleichmäßig umfaßt.

4. Einteilung der Fettleber

Kalk (77) hat 3 Stadien unterschieden. Im Stadium I (reine Fettleber) liegt eine diffuse Leberparenchymverfettung, vorwiegend großtropfigen Charakters ohne entzündliche Veränderungen der Periportalfelder vor. Im Stadium II (Fettleber mit mesenchymaler Reaktion und Bindegewebsvermehrung) finden sich bereits sekundär entzündliche Prozesse. Das Stadium III (Cirrhose als Folge der Fettleber) entspricht dem fortgeschrittenen Zustand der Fettcirrhose. Eine Beurteilung des Verfettungsgrades läßt sich mit dem Leitz-Punkt-Treff-Verfahren durchführen (91,93). Eine exakt quantitative Methode zur Bestimmung des Fettgehaltes stellt die Triglyceridbestimmung dar (10,92).

5. Chemie der Fettleber

Die Fetttropfen in der Fettleber bestehen zum größten Teil aus Neutralfetten. Das sind zusammengesetzte Verbindungen, ihrer chemischen Natur nach gehören sie zu den Estern, Glycerin ist die Alkoholkomponente. Als Säuren enthalten sie unverzweigte Monocarbonsäuren, die Fettsäuren. Der Aufbau der Fettsäuren geht aus vom Acetyl-CoA, das unter Wirkung eines spezifischen

biotinhaltigen Enzyms CO_2 anlagert und mit ATP zu Malonyl-CoA reagiert. Im Malonyl-CoA liegt eine besonders aktive CH_2-Gruppe, die leicht mit Acetyl-CoA oder höheren aktivierten Fettsäuren reagiert. Die Kontrolle der Fettsäuresynthese kommt durch eine Rückkoppelung zustande, wobei die Fettsäure-CoA-Verbindungen als Kontrollmetaboliten wirken (106). Im Leberfett verhalten sich gesättigte, einfach ungesättigte und mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie 40:44:16. Die Synthese der Triglyceride aus Fettsäuren und Glycerin geht von α-Glycerophosphat aus. Die Fettsäuren werden durch Coenzym A aktiviert und mit Glycerin verestert. Das durch die Veresterung entstehende Intermediärprodukt reagiert nach Abspaltung des Phosphats mit einer weiteren Fettsäure, so daß ein Triglycerid entsteht (18). Die Fettsäuren werden nach dem Prinzip der β-Oxydation in C_2- Einheiten zerlegt, die entweder zu Biosynthesen herangezogen werden oder über den Zitronensäurezyklus und die Atmungskette zu CO_2 und H_2O oxydiert werden (86). Neben den Neutralfetten bestehen die Fetttropfen der Leber aus Cholesterinestern und Phospholipiden.

6. Physiologische Mechanismen

1.) Der Fettsäurestoffwechsel

Cholesterin, Cholesterinester und Phospholipide steigen nur begrenzt an, während Triglyceride und Fettsäuren in der Fettleber bis über 50 % des Feuchtgewichts der Leber ansteigen können. Das meist in Form von Triglyceriden mit der Nahrung aufgenommene Fett wird von der Pankreaslipase im Darm höchstens zu 30-40 % in Glyceride und Fettsäuren gespalten. Die

Letzteren werden dann in den Darmwandzellen wieder zu Triglyceriden resynthetisiert und zusammen mit dem Rest der Triglyceride aus dem Darm durch das Gemisch von Fettsäuren, gallensauren Salzen, Cholesterinen und Phospholipiden so emulgiert, daß negativ geladene Partikel von 0,5µ entstehen (2,64). Diese können durch anatomisch nachgewiesene Kanälchen (5) durch die Darmwand und über den ductus thoracius als sog. Chylomikronen in den Blutstrom gelangen. Vom resorbierten Nahrungsfett nimmt die Leber 40-50 % auf (4,171), während der Rest ins Fettgewebe gelangt (14,28,53,107,112,113). Es ist nicht klar, ob die Triglyceride in die Leberzelle eintreten und dann hydrolisiert werden (114,160) oder ob sie zunächst in den Disseschen Raum gelangen, hydrolisiert werden und als Fettsäuren dann in die Leberzelle eintreten (50). In der Leber wird ein Teil der Fettsäuren energiegewinnend verbrannt, ein anderer zur Synthese von Phosphatiden und Cholesterinestern verwendet, während die Hauptmenge wieder zu Triglyceriden aufgebaut wird (2,77,134). Über eine komplexe Bindung der Triglyceride an Eiweiß erhält die Leberzelle die Möglichkeit, sie als Lipoproteine (2) in die Blutbahn abzugeben und damit den Fettdepots zuzuleiten (68,144). Im Fettgewebe erfolgt die Aufnahme der Triglyceride wiederum durch hydrolytische Spaltung, die durch eine Lipase bewirkt wird, welche an der Oberfläche der Fettgewebszellen liegt (132) und durch Heparingabe aktiviert werden kann (45). Im Fettgewebe werden dann die Fettsäuren zu Triglyceriden umgebaut und eingelagert. In den Depots werden wieder Fettsäuren aus Triglyceriden freigesetzt, von wo sie, an Albumin gebunden, wieder in die Leber gelangen (15,126). Das Leberfett wird viel rascher umgesetzt als das

Depotfett (20).

2.) Fettsäuremobilisierung vom Fettgewebe

Eine Fettleber kann entstehen, wenn der Zustrom der Fettsäuren die Fähigkeit der Leber übersteigt, diese Fettsäuren zu verwerten und wieder als Triglyceride in den Blutstrom zurückzuführen (49). Für die Mobilisierung der Fettsäuren aus dem Fettgewebe und die Erhöhung der Fettsäuren im Blut können folgende Faktoren verantwortlich gemacht werden (2):

- niedrige Glucosekonzentration im Blut
- Gabe von Glukagon, Wachstumshormon und Thyroidhormon
- Reizung des Sympathikus
- Verabreichung von Katecholaminen (49)

Für eine erniedrigte Fettsäuremobilisierung aus dem Fettgewebe sind dagegen folgende Faktoren die Ursache (2):

- hoher Glucosegehalt des Blutes
- Insulingabe
- Sympathikusblocker
- ATP-verabreichung (das vor allem CCl_4- und Alkonolverfettung therapeutisch beeinflußt (31,)
- Gabe von Nikotinsäure, Nucleotiden, Tranquilizers und von Chlorphenoxybutyrat. (Im Tierversuch bewirkt Chorphenoxybutyrat eine Abnahme der [illegible]ceride im Plasma und verhindert die Sekretion von Triglyceriden aus der Leber (21,43,54).

3.) Fettsäurenaufnahme und [illegible]

Fettsäuren sind im Blutstrom an Albumin gebunden. Ungefähr ein Drittel davon werden von der Leber aufgenommen (124,146). Der Mechanismus der Fettsäurenaufnahme der Leber ist unklar. In der Leber werden die Fettsäuren verbrannt oder zu Triglyceriden, Phospholipiden und Cholesterinester verestert.

Meistens werden sie aber zu Triglyceriden verestert und als Lipoproteine in den Blutstrom gebracht. Eine Anhäufung von Triglyceriden in der Leber ist abhängig von der Höhe der Fettsäuren, die der Leber angeboten werden (158), aber auch von anderen Faktoren (161), die unten angegeben sind.

4.) Synthese und Ausscheidung der Triglyceride

Nach der Wiederveresterung der Fettsäuren zu Triglyceriden durch Enzyme, die im "smooth endoplasmic reticulum" (2) zu finden sind, reagieren die Triglyceride mit Protein zu Lipoproteinen (47). Das Protein wird dabei vom "rough endoplasmic reticulum" gebildet (135). Wenig ist über den Mechanismus bekannt, der Protein und Triglyceride zu Lipoproteinen reagieren läßt. Auch ist nicht klar, ob die Ausscheidung von Lipoprotein Energie erfordert oder von Enzymen abhängig ist. Lombardi (104) vermutet, daß die Menge der ausgeschiedenen Menge an Triglyceriden proportional derjenigen ist, die synthetisiert wird.

7. Möglichkeiten der formalen Fettleberentstehung

Eine Fettleber kann entstehen durch:

1.) erhöhte Zufuhr von Fettbausteinen

(33,39,49,62,65,120,121,182) einmal aus dem Darm bei Mast oder von körpereigenem Fett aus den Depots bei Hungerleber (78,168,169), Diabetes und bei Faktoren, die oben bei der Fettsäuremobilisierung schon erwähnt wurden (2,37).

2.) Zunahme der Fettsynthese

(33,62,65,86,91,120,144,168,182) (besonders bei Alkoholeinwirkung und bei Diabetes (169)) und der Triglyceridbildung (2),

die beide bei einem erhöhten Fettsäurenzufluß erfolgen, wobei gleichzeitig der Umbau von Fettsäuren in Phospholipide und Cholesterinester gehemmt wird.

3.) Hemmung der Verarbeitung und Verwertung des Fettes im Zellstoffwechsel

(33,62,65,120,121,144,182), etwa bei Oxydationshemmung z.B. durch Sauerstoffmangel und Vitaminmangel, durch enzymatische Störungen (im Fettsäure- und Zitronensäurezyklus) oder durch Verminderung des Eiweiß- und Phosphatidgehaltes (Mangel an lipotropen Substanzen wie Cholin, Methionin und Methyldonatoren (18,39,91,64,168,169)). Nach Ansicht von Hartmann (64, 66) sind die Phosphatide für Abbau und Transport der Fette mitverantwortlich, demgegenüber steht die Ansicht Schaffners (139), daß die Verbindung der Triglyceride mit Lipoproteinen allein die Transportform für Fette darstellt, was auch überwiegend von anderen Autoren angenommen wird (2,91,120).

4.) Störung des Fettabtransportes

(33,62,65,120,121,182) durch verminderte Fähigkeit der Bildung von β-Lipoproteinen, Phosphatiden und Cholinestern (168). Lipoprotein, das als Transportform für Fette gilt, entsteht durch komplexe Bindung von Lipiden an Protein. Die vorhergehende Proteinsynthese erfolgt bei Anwesenh it von Aminosäuren über Messenger RNS in den Ribosomen und im endoplasmatischen Retikulum der Zelle (2). Wird in diesem Ablauf ein Prozeß gestört, kann eine Fettleber durch Anhäufung von Lipiden entstehen. So senkt z.B. Äthionin den ATP-gehalt der Leberzelle und erniedrigt damit die Proteinsynthese (48). Auch CCl_4 beeinträchtigt die Proteinsynthese (156). Dies

geht mit einem Umbau der Polyribosomen (die für die Proteinsynthese nötig sind) zu einfachen Ribosomen einher (157). Phosphor und Tetracycline haben ähnliche Wirkung wie CCl_4. Orotsäuregabe bei Tieren (159) führt durch Eingriff in die Lipoproteinsynthese zur Fettleber (65,58).

8. Ursachen der Fettleber (kausale Genese)

1.) A l k o h o l

Der Alkohol dürfte nicht nur die am längsten bekannte (Rokitansky 1839 (137), Addison 1836 (1)), sondern auch die häufigste Ursache der Fettleber sein (etwa 50-70 %) (171). Statistisch ist erwiesen, daß die alkoholische Fettleber zahlenmäßig in den letzten Jahren anstieg und mit der diabetischen Steatose prozentual den größten Anteil ausmacht ([illegible],[illegible],77,171,[illegible],134,[illegible],170).

Eine kombinierte Wirkung von Alkohol und Ernährungsmangel kann eine Verschlechterung der Steatose bewirken. Der Alkoholiker pflegt meist wenig und unregelmäßig zu essen. Durch Alkoholgastritis und den hohen kalorischen Wert des Alkohols ist sein Appetit schlecht und die Ernährung ist meistens arm an Eiweiß (50 % des menschlichen Kalorienbedarfs können aus dem Alkohol gedeckt werden). 1 g Alkohol liefert 7 kcal, womit ein kalorischer Importüberschuß erfolgt. Dies unterstreicht den Bedarf an lipotropen Substanzen, die beim Alkoholiker meist niedrig sind (11,149), darüber hinaus vermehrt Alkohol den Cholinbedarf (90). Alkohol beeinflußt den Fettstoffwechsel aber unmittelbar und unabhängig von Ernährungsfaktoren. Nach Thaler (171) ist nicht die Art der alkoholischen Getränke, sondern Menge und Dauer

des Alkoholkonsums ausschlaggebend. Dementsprechend sind bei der Gegenüberstellung von Bier - Schnaps - und Weintrinkern mit identischem Alkoholkonsum auch die beobachteten Leberschäden beinahe gleichartig (Lelbach (97)). Mit zunehmendem Alkoholkonsum steigt der Grad der Leberverfettung an (87). Nach Pequinot (116) und Caroli (22) werden 3 Alkoholkonsumgruppen abgegrenzt:

1. Bereich der Unschädlichkeit: unter 80g Alkohol /Tag
2. Bereich der Gefährdung: 80-160g Alkohol /Tag
3. Bereich der hohen Gefahr: mehr als 160g Alkohol /Tag (17)

Diese Angaben stammen aus Frankreich. Broicher (17) kommt für die BRD auf entsprechende Zahlen.
Dabei ist 1g Alkohol 7,1 Kalorien und 1 ccm Alkohol 5,6 Kalorien (109).

1 Liter Bier (5 %) = 350 kcal = 50g Alkohol
1 Liter Wein (10%) = 530 kcal = 80g Alkohol
1 Glas Whiskey (30 ml) = 100 kcal

- Angaben nach Strohmeyer (162) -

Pathogenetische Mechanismen des Alkohols

Eine Fettleber kann nach zeitweiliger und chronischer Alkoholgabe im Experiment bei Mensch und Tier erzeugt werden; die Pathogenese ist unbekannt. Zwei Grundvorgänge lassen sich allenfalls unterscheiden; einmal eine direkte oder indirekte Beeinflussung des Leberzellstoffwechsels durch Alkohol und zum anderen eine alkoholbedingte toxische Schädigung der Leberparenchymzelle (17). In beiden Fällen stehen offenbar Auswirkungen auf den hepatischen Fett- und Kohlehydratstoffwechsel im Vordergrund, während der toxische Effekt eine Beeinträchtigung der Aminosäuren- und Proteinsyntnese zur Folge haben soll. Alkohol wird vom Magen, Dünndarm und Colon resorbiert, wobei 90-98 % der aufgenommenen Menge vollständig zu CO_2 oxydiert

werden (176). Etwa 2-10 % werden durch Nieren, Lunge und in geringem Umfang auch mit Schweiß, Gallensekret und dem Speichel eliminiert. Pro Stunde kann die intakte Leber eines 70 kg schweren Menschen 7-9 g Alkohol verbrennen. Der Alkoholabbau beginnt mit der Oxydation zu Acetaldehyd. Diese Reaktion wird durch das zinkhaltige, NAD-abhängige Enzym Alkoholdehydrogenase (ADH) katalysiert. Die Umwandlung von Acetaldehyd zu Acetat erfolgt mit Hilfe einer ebenfalls NAD-abhängigen Dehydrogenase. Infolgedessen hängt das Ausmaß der Alkoholoxydation vom Aktivitätszustand der ADH ab (13,171) und gleichzeitig von der Menge NADH, die zu NAD oxydiert wird. Das aus beiden Oxydationsprozessen gebildete Acetat wird durch Coenzym A und ATP zu Acetyl-CoA umgewandelt und größtenteils der Endoxydation im Zitronensäurezyklus zugeführt. Andrerseits können aus Acetyl-CoA in der Leber auch Fettsäuren und Cholesterin synthetisiert werden. Bei der Alkoholoxydation dient NAD als Wasserstoffacceptor (141). Infolgedessen verschiebt sich beim Alkoholabbau das Verhältnis NAD:NADH zugunsten des letzteren (129). Die Reoxydation des vermehrt anfallenden NADH zu NAD erfolgt über verschiedene Wege:

1. durch Abspaltung des H in der Atmungskette unter Bildung von H_2O (55)
2. durch Hydrierung der Acetessigsäure zu - Hydroxybuttersäure (34)
3. durch Reduktion von Glycerinaldehyd zu Glycerin (72)
4. durch Reduktion von Pyruvat zu Laktat (176)

Auch bei aktivem ADH-System können die gebildetetn NADH-Mengen nicht vollständig zu NAD reoxydiert werden, so daß nach Alkoholzufuhr stets die hepatische NADH-Konzentration

ansteigt (129). NADH spielt eine wichtige Rolle als essentieller Co-Faktor im Rahmen der mitochondrialen Fettsäurensynthese, insbesondere bei der Kettenverlängerung und der Hydrierung bzw. Dehydrierung von Fettsäuren (75). Der Alkoholabbau ist bei Patienten, die an Alkohol gewöhnt sind, erhöht, bei Leberkranken dagegen erniedrigt (73). Bisher sind folgende äthanolinduzierte steatogene Mechanismen bekannt (2,13,75):

1. Gesteigerte Mobilisation freier Fettsäuren aus den Fettdepots und vermehrte Einschleusung dieser Verbindungen in die Leber:

Alkohol bewirkt eine Vermehrung der freien Fettsäuren im Plasma (16). Es gibt viele Anzeichen, daß die Fettsäuren, die nach Alkoholverabreichung in der Leber als Triglyceride vorhanden sind, aus dem Blutstrom kommen und außerhepatischen Ursprungs sind (100,102). Bei einmaliger Alkoholintoxikation und gleichzeitiger Nüchternheit sind die meisten Fettsäuren, welche die Leber erreichen, aus dem Fettgewebe (73,142). Es ließ sich nachweisen, daß Alkohol die symphatischen Nervenendigungen im Fettgewebe stimuliert. Das freigesetzte Noradrenalin aktiviert die Fettgewebslipase, die wiederum Fettsäuren freisetzt (13,115). Wenn Alkohol sehr hoch konzentriert im Blut vorkommt (etwa höher als 250 mg /100 ml) ist der Fettsäurenanstieg im Serum auffallend (147), nicht dagegen bei niedriger Konzentration (etwa von 100 mg /100 ml) (100). Wird andrerseits Alkohol bei normaler Ernährung chronisch verabreicht, so sind die erhöhten Fettsäuren im Serum und in der Leber auch mit der Aufnahme von Triglyceriden aus der Nahrung zu erklären (99,101,102).

2. Vermehrte intrahepatische Fettsäurensynthese:
Lieber (98) und Isselbacher (129) beobachteten, daß Alkohol die Fettsäurensynthese (in der Leber) in vivo und in vitro stimuliert. Die Ursache dafür sehen sie in der erhöhten NADH-Menge, die bei der Oxydation von Alkohol zu Acetaldehyd entsteht. Fettsäuren können durch Kettenverlängerung gebildet werden, dabei kann NADH als Wasserstoffdonator bei der Kettenverlängerung von Fettsäuren und bei der Umwandlung von gesättigten zu ungesättigten Fettsäuren dienen (12,71).

3. Einschränkung der Fettsäurenoxydation in der Leber:
Alkohol schränkt die Fettsäurenoxydation ein, ohne den Kohlenhydrat- oder Proteinstoffwechsel zu beeinflussen (7). Lieber (103) zeigte, daß dabei die Oxydation von langkettigen Fettsäuren in einem stärkeren Maße eingeschränkt wird als die der mittellangen Fettsäuren und daß dieser Unterschied in der erhöhten Ablagerung von langkettigen Fettsäuren nach Alkohol deutlich wird.

4. Gesteigerte intrahepatische Veresterung von Fettsäuren zu Triglyceriden:
Normalerweise werden Fettsäuren in der Leber sowohl zu Triglyceriden als auch zu Cholesterinester und Phospholipiden umgebaut. Alkohol schränkt Bildung von Cholesterinester und Phospholipiden ein, somit werden mehr Triglyceride gebildet (142).

5. Verminderte Abgabe von Lipoproteinen aus der Leber:
Versuche an Ratten ergaben (73,146), daß Alkohol in einer Konzentration von über 250 mg / 100 ml die Abgabe von Trigly-

ceriden aus der Leber vermindert und eine Erhöhung der Fettsäuren im Plasma (aus dem Fettgewebe) erfolgt. Es ist möglich, daß Alkohol einen Proteinmangel in den Leberzellen hervorruft, so daß der erhöhte Bedarf an Trägerprotein, das für die Ausschleusung der Triglyceride erforderlich ist, nicht gedeckt werden kann (89,171).

Pathologie der alkoholischen Fettleber

Die Leber ist vergrößert und hat an Gewicht zugenommen. Die Oberfläche ist weich und blaßgelb. Mikroskopisch sind die Leberzellen mit Fettvakuolen gefüllt. Alkalische Hyalin- und "Mallorykörper" werden oft gesehen (2,13,94). Im Elektronenmikroskop wurden von Rubin (138) Vakuolisierung des endoplasmatischen Retikulums, Untergang von Mitochondrien, Anwachsen von freien Ribosomen und autophagischen Vakuolen beobachtet. Nach der Art der Fettverteilung sieht Thaler (166) in der disseminierten Verfettung des Parenchyms ein Charakteristikum der alkoholischen Steatose. Mehr oder weniger charakteristisch soll bei der alkoholischen Fettleber auch der Ablagerungstyp des Eisens sein, das vor allem peripher und gehäuft in den Kupfferschen Sternzellen anzutreffen ist (13).

Klinik und Laboratoriumsbefunde

Bei den meisten Patienten ist eine Lebervergrößerung zu finden, die sich in einem Völle- und Druckgefühl äußert. Manche klagen über Inappetenz, Flatulenz und schnelle Ermüdung. Der am meisten charakteristische Laboratoriumsbefund ist eine erhöhte Bromsulphaleinretention. Häufig ist

Serumalbumin niedrig und die Globuline erhöht. Bei einem Viertel der Fälle wird eine Hyperbilirubinämie gesehen (9). Die Transaminasen sind mäßig erhöht, selten die alkalische Phosphatase. Die Prothrombinzeit ist etwa bei der Hälfte der Fälle verlängert (2). Auffallend ist auch die Störung des Eisenstoffwechsels beim chronischen Alkoholismus. Kennzeichnend ist hierfür nicht nur der erwähnte Nachweis einer Eisenspeicherung in der Leber, sondern auch der nicht selten erhöhte Bluteisenspiegel bei Patienten mit einer Alkoholfettleber (13). Wie Dittrich (40) nachwies, hat ein beträchtlicher Teil solcher Patienten eine pathologisch gesteigerte Eisenresorption.

Alkolische Fettleber und Cirrhose

Die Zusammenhänge zwischen Fettleber und Cirrhose beim chronischen Alkoholismus sind nicht nur durch ältere statistische Untersuchungen belegt, sondern auch durch bioptische Verlaufskontrollen gesichert (Popper (122,123), Siede (155), Thaler (166,168), Kalk (118,172)).
Über die formalgenetische Entstehung der Spätschäden bestehen jedoch unterschiedliche Meinungen. Im Tierexperiment (95) wurde beobachtet, daß die mit Fett gefüllten Leberzellen platzen, wodurch extrazelluläre Fettcysten auftreten. Diese Fettcysten sollen mechanisch den allmählichen Parenchymuntergang verursachen, dem ein narbiger Ersatz folgt. Nach Kaltenbach (85) erscheint die Entwicklung der alkoholischen Fettcirrhose auf diese Weise zweifelhaft, weil hier nur außerordentlich selten Fettcysten anzutreffen sind. Kalk (79) und Wepler (174) sehen in der Proliferation des

Mesenchyms eine direkte Folge der Alkoholwirkung, der sich ein Untergang von Einzelzellen und das Auftreten von Parenchymnekrosen anschließen. Thaler (168) vertritt die Meinung, daß nicht die Verfettung eine Zerstörung des Läppchenparenchyms einleitet, sondern, daß davon unabhängig, der Alkohol zur toxischen Degeneration der Leberzellen mit Hyalinisierung und Einzelzell- oder Gruppenzellnekrosen mit nachfolgendem narbigen Ersatz führt. Neben dem cirrhotischen Umbau als Endzustand der Fettleber sind in der Klinik verschiedene Sonderformen der Leberverfettung von Bedeutung, die fast ausschließlich bei Alkoholikern anzutreffen sind. Ein charakteristisches Krankheitsbild dieser Gruppe ist die toxische Fettleberhepatitis (2,56,117,140,156,169). Es handelt sich dabei um eine degenerativ nekrotisierende Leberentzündung, die mit den Zeichen einer schweren Parenchymschädigung einhergeht. Die Laboratoriumsbefunde ähneln denen der reinen alkoholischen Fettleber (6). Sofern die Alkoholzufuhr nicht unterbrochen wird, kann sich bei solchen Fällen in kurzer Zeit unter zunehmendem Ikterus eine floride Cirrhose mit Ascites und Ödemen entwickeln (121,150). Nicht selten gehen schwere Leberverfettungen mit einer intrahepatischen Cholestase einher (116,123,140,151,178). Klinisch und nach den Laboratoriumsbefunden erscheint das Bild wie ein inkompletter Verschlußikterus. Schaffner (140) nimmt an, daß die Cholestase bei der Fettleber auf eine intrazelluläre Störung des Gallensekretionssystems infolge Fettüberladung der Leberzelle zurückgeht. Tritt zu diesem Krankheitsbild noch ein Ascites hinzu, so handelt es sich um das sogenannte Syndrom ictero-oedemateux-ascitique französischer

Autoren (175). Hier ist auch das sogenannte Zieve-Syndrom (186) einzuordnen, das durch Hyperlipidämie, Ikterus und hämolytische Anämie charakterisiert ist. Als Ursache wird eine extrem gesteigerte alkoholbedingte hepatische Fettsäurensynthese oder eine alkoholische Pankreasschädigung diskutiert (178). Der Zeitraum, in dem sich eine Alkoholsteatose entwickelt, wird auf 5-10 Jahre (die Cirrhoseentstehung auf 5-20 Jahre) geschätzt (31). Nach Schaffner (140) bekommt etwa 1/3 aller Alkoholiker eine Fettleber (ca. 10 % eine Cirrhose). Schaffner (141) wies darauf hin, daß bei weißen Alkoholikern Alkoholfettlebern häufiger vorkommen als bei Negern. Im übrigen soll das weibliche Geschlecht anfälliger für eine Alkoholfettleber sein (2).

2.) Diabetes mellitus

Nach dem Alkohol ist der Diabetes die nächsthäufigste Ursache der Fettleber. Die Angaben über die Häufigkeit der Fettleber bei Diabetes schwanken bei den verschiedenen Autoren zwischen 15 und 50 % (8,126,133,165,168,171,187). Kalk (80) und Leevy (96) glauben, daß etwa 40 % der Diabetiker eine Fettleber haben. Schwere und Ausmaß der Verfettung ist beim Diabetes allgemein geringer als bei Fettlebern anderer Ursachen. Die Beziehung Fettleber-Diabetes ist wichtig geworden, seitdem man weiß, daß eine Leberschädigung eine diabetische Stoffwechsellage hervorrufen kann (hepatogener Diabetes (4,29)) und daß nicht nur beim latenten Diabetes, sondern auch im prädiabetischen Zeitraum eine Fettleber gefunden werden kann (4,61,80,173). Eine hepatogene diabetische Stoffwechsellage kann durch herab-

gesetzte Glucoseaufnahme der Leber, durch Störungen des homöostatischen Mechanismus der Blutzuckerregulation und durch eine verminderte Isulinempfindlichkeit entstehen (29). Über die pathophysiologischen Bedingungen für die Ausbildung einer diabetischen Fettleber bestehen einige Vorstellungen, jedenfalls was den jugendlichen Diabetiker betrifft(4), den Kalk (77) streng vom Altersdiabetes abgrenzt. Der jungendliche Diabetes entspricht in seiner Fettstoffwechselstörung einem Insulinmangeldiabetes, d.h. die Ursache ist in einem Mangel verwertbaren Zuckers bzw. seiner Abbauprodukte zu suchen. Während bei genügend hoher Konzentration an wirksamen Insulin und an Glucose im Fettgewebe gleichzeitig eine Oxydation der Kohlenhydrate bis zu CO_2 und H_2O eine Bereitstellung von α-Glycerophosphat und eine Synthese von Fettsäuren aus C_2-Bruchstücken stattfindet (somit also weiter auch eine Lipogenese aus α-Glycerophosphat und Fettsäuren), steht in der diabetischen Stoffwechsellage die Lipolyse im Vordergrund (184). Aus dem Fettgewebe werden Fettsäuren außer bei Insulinmangel noch durch Katecholamine, ACTH, STH, Thyreotropin, Vasopressin, einige Nebennierenrindenhormone und durch noch nicht identifizierte Peptide (die als "lamobilizing substances" (179) bezeichnet werden), sowie durch Glukagon freigesetzt. Die Fettgewebszellen reagieren aber auch selbst auf die Konzentration an metabolisierbaren Substanzen in der umgebenden Flüssigkeit (z.B. Hunger (184)). Beim Diabetiker verläuft die Fettsäureverbrennung nur bis zum Coenzym - A - acetat ungestört, dann aber behindert der Mangel an Oxalacetat (die hohen Konzentrationen langkettiger Fettsäurethioester des Coenzyms A hemmen die Kondensationsreaktion von Acetyl - CoA mit Oxalessigsäure

zu Zitroensäure, indem sie die Affinität des Enzyms zum Oxalacetat herabsetzen (179), seine weitere Verbrennung im Zitronensäurezyklus. Damit ist aber erst ein Viertel der Energie ausgeschöpft, die in den Fettsäuren enthalten ist. Um trotzdem die benötigte Energie bereitzustellen, müssen große Mengen von Fettsäuren aus den Depots freigesetzt und über das lipämische Blut in die Leber transportiert werden (16,24,39,171). Beim Altersdiabetes (81) soll der Weg über einen Kohlenhydratmast-Prädiabetes zum manifesten Diabetes führen (4). Auf diesen Mechanismus wird bei der Mastfettsucht eingegangen. Zweifellos kann es durch Überernährung und insbesondere durch eine übermäßige Kohlenhydratzufuhr zur Manifestation eines bisher latenten Diabetes kommen. Amerikanische Statistiken von Joslin (75) haben eine Übergewichtigkeit bei 70-80 % aller Diabetiker ergeben. In jedem Übergewichtigen kann man so das latentdiabetische Fettleberstadium eines potentiellen Diabetikers sehen (4). Ob diese latent-diabetische Situation nun im Einzelfall an der Enstehung der Fettleber schuld ist oder umgekehrt eine Fettleber die hepatogene diabetische Stoffwechsellage schafft, läßt sich nicht immer entscheiden. Die histologischen Veränderungen beim Altersdiabetes sind charakteristisch (77). Es besteht eine vorwiegend periphere Verfettung mit dem Auftreten von Kernanomalien, insbesondere von Glykogenablagerung in den Leberzellen mit Auftreibung der Kerne (sog. Lochkerne). Die Lochkerne sind als Ausdruck toxischer Schädigung zu betrachten (105) und werden am häufigsten beim Diabetes gesehen. Dieser histologische Befund findet sich nur beim Altersdiabetes, nicht beim jugendlichen Insulinmangeldiabetes. Hier

ist keine Verfettung, aber eine Glykogenanreicherung in den Leberzellen zu finden. Von Kalk (78,79) wurde gezeigt, daß die Fettleber der Manifestation eines Diabetes um etwa 5-6 Jahre vorausgehen kann. Die Stoffwechselstörung ist dabei bereits vorhanden, jedoch so weitgehend kompensiert, daß es nicht zur Glykosurie kommt. Der histologische Befund ähnelt dabei schon sehr dem des Altersdiabetes (80,118,174); außerdem gelingt der Nachweis mit dem Tolbutamidtest. Beim Diabetes kann die Leber vergrößert und die Leberfunktionsproben positiv sein (vornehmlich der Bromthaleintest). Die Häufigkeit der Lebercirrhose nach diabetischer Fettleber wird sehr verschieden angegeben (131), sie liegt zwischen 0,4 % und 12,6 % (168,171).

3.) Überernährung

Überernährung bei Kohlehydrat- und Fettmast führt über die Adipositas zu krankhaften Fetteinlagerungen in der Leber. In vielen Fällen ist die Adipositas mit Diabetes oder Alkoholismus kombiniert. Bei 50 % der Fettsüchtigen soll sich eine Fettleber finden (150,171). Fettmast führt beim Versuchstier zur diffusen Fibrose der Leber (69), wenn der Fettgehalt 15 % übersteigt (82). Da ungefähr 60 % der mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate in der Leber zu Fetten aufgebaut werden, kann auch eine Kohlenhydratmast durch vermehrte Fettsynthese zur Fettleber führen (37). Die Fettleberentstehung ist dabei folgendermaßen erklärt (163,164): Der für die Fettsynthese benötigte Wasserstoff wird vorwiegend durch den Glucoseabbau über den Pentosephosphatzyklus in Form von TPNH angeliefert. Von Fitch (52) wurde nach Gabe von kohlehydratreicher Diät

an Ratten ein deutlicher Anstieg sowohl der Enzyme des Embden-Meyerhof-Weges als auch des Zwischenfermentes und der Phosphogluconatdehydrogenase - der beiden einleitenden Fermente des Pentosephosphatzyklus - gefunden. Eine erhöhte Aktivität dieses Zyklus erzeugt eine erhöhte TPNH-Lieferung, die wiederum eine gesteigerte Lipogenese zur Folge hat (155).

4.) Mangelernährung

Die Mangelernährung verursacht eine besonders schwere Leberverfettung. Im Hungerzustand (z.B. enterale Resorptionstörung, alimentäre Dystrophie) erfolgt eine Freisetzung von Fettsäuren aus den Depots ins Blut als Folge eines Glucosemangels (21). Dies und der Mangel an Protein und der dadurch gestörte Fettabtransport aus den Leberzellen dürften als Verfettungsursachen gelten (171). Im Tierexperiment kommt es durch eine qualitativ und quantitativ nicht ausreichende Ernährung zu einem Absinken des ATP, zu einer Störung des Fettabbaus und zur Lipämie (18,37,39). Dies trifft auch auf den Menschen zu, wie Nachuntersuchungen an Spätheimkehrern aus dem 2. Weltkrieg zeigen, die in der Gefangenschaft eine Dystrophie durchgemacht hatten (9,59). Auch die Häufigkeit von Fettlebern bei Magenresezierten und bei Ulcera peptica beruht nicht zuletzt auf einer Mangelernährung (41,171). Das Schulbeispiel einer Eiweißmangelernährung, die mit einer Fettleber einhergeht, ist der Kwashiorkor (2,118,141,149). Er tritt vor allem in unterentwickelten Ländern auf, wenn Kleinkinder mit einer kalorisch zwar ausreichenden, aber extrem eiweißarmen Kost ernährt werden. Für die Proteinsynthese fehlen dabei wohl die Aminosäuren. Zahlreiche Autoren (3) konnten tierexperimentell den Nachweis

erbringen, daß sich auf dem Boden einer eiweißarmen Kost bei normalem Gehalt an Fett und Kohlehydraten eine Fettleber entwickeln kann. Aufsehen hat die Entdeckung gemacht, daß im Tierversuch Mangel an den sog. lipotropen Substanzen eine Fettleber erzeugen kann. Liotrope Substanzen sind lebensnotwendige Stoffe, die einerseits die Fettablagerung in der Leber verhindern, andrerseits den Fettabtransport aus der Leber beschleunigen (64). Dazu gehören Cholin, Lecithin, Rohpankreas, Methionin und Kasein. Wirksam sind dabei die labilen Methylgruppen (149,171). Cholin ist sowohl zur Synthese von Lecithin erforderlich, das beim Fetttransport eine Rolle spielt als auch beim Abbau der Fettsäuren. Cholin kann durch Methionin und Betain ersetzt werden (64). Auch nach Vitaminmangel wurden bei Sprue, Pellagra und Zöliakie Leberverfettungen festgestellt (64,78,83).

5.) Störungen der inneren Sekretion

Innersekretonische Anomalien wie Cushing-Syndrom, Morbus Basedow und Myxödem können eine Leberparenchymverfettung verursachen. Corticosteroide und Thyroxin ermöglichen die Fettsäurenmobilisierung aus dem Fettgewebe (2,78,91,150,179,[illegible]). Auch Hypophysenhormone (ACTH) setzen Fettsäuren frei (179).

6.) Metabolische Störungen oder Krankheiten des Stoffwechsels

Gicht, Psoriasis, Galaktosämie und Porphyria cutanea tarda bedingen manchmal eine Fettleber (70,83).

7.) Krankheiten des Pankreas

Bei Krankheiten des Pankreas werden ebenfalls Leberverfettungen

gefunden. Sowohl der exkretorische als auch der inkretorische Anteil des Pankreas ist am Fettstoffwechsel beteiligt. Das exkretorische Pankreas beeinflußt den Fettstoffwechsel durch die proteolytischen und lipolytischen Enzyme. Wahrscheinlich reguliert das Pankreas aber auch über inkretorische Faktoren den Leberfettgehalt und den Blutfettspiegel. Ein solcher Faktor wurde als "Lipocaic" bezeichnet, wobei es sich entweder um ein Hormon oder um ein proteolytisches Ferment handelt. Es ermöglicht wahrscheinlich die Phosphatidsynthese der Leber, den Abtransport von Fett aus der Leber und die Oxydation der Fettsäuren mit (18,78,150).

8.) Sauerstoffmangel

Der Mangel an Sauerstoff als Ursache einer Fettleber von Büchner erforscht (19), führt vorwiegend zu einer zentralen Verfettung (3). So kann bei Stauung, Anämien, Kreislaufstörungen, Hypoxämie, Blutkrankheit, Herzinsuffizienz und Lungenemphysem (91) eine Leberverfettung entstehen.

9.) Essentielle Hyperlipidämie

Die Fettleber der essentiellen Hyperlipidämie dürfte eine Folge des maximalen Fetttransportes sein (171).

10.) Medikamente

Von den zahlreichen Medikamenten, die eine Fettleber erzeugen können, sind die Corticoide am bekanntesten. Über die verfettende Wirkung ist wenig bekannt, lediglich, daß die Fettgewebslipase nur bei Anwesenheit von Corticoiden auf Noradrenalin anspricht und daß die Corticoide in der Leber eine Fettsynthese fördernde und eine Fettabgabe hemmende Wirkung ent-

falten (2,171). Bekannt ist auch die steatogene Wirkung von einzelnen Tuberkulostatika (42). Daneben sind noch die Tetracycline zu nennen, die eine Proteinsynthesestörung in den Leberzellen verursachen (184), aber auch Barbiturate, Dicumarine, Markumar und Halothan können eine Fettleber verursachen.

11.) Lebergifte

Über die steatogene Wirkung von Lebergiften sind wir besser unterrichtet als über diejenige von Medikamenten. Unter den endogenen Lebergiften versteht man vor allem chronische Infektionskrankheiten wie Tuberkulose, deren Entzündungsreiz als Ursache der Fettleber gilt (37,39) und Colitis ulcerosa (83,149). Chronische Enteritis, Osteomyelitis, Typhus, Erysipel, Ruhr, Pyämie und Sepsis werden auch unter die endogenen Gifte gezählt (78,150). Unter den exogenen Lebergiften wie Trinitrotoluol, Allylformiat, Glykol, Trichlorphenol, Terpen ist vor allem Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform und Phosphor zu nennen. Tetrachlorkohlenstoff- und Chloroformvergiftung führt zu einer vermehrten Ausschüttung von Fettsäuren aus den Depots. Trotzdem scheint die Anhäufung des Fettes in der Leber im wesentlichen eine Folge der gestörten Proteinsynthese und damit der fehlenden Abtransportmöglichkeit zu sein (128,141). Die Fettinfiltration der Leber nach Phosphorvergiftung scheint ebenfalls auf einer gestörten Proteinsynthese zu beruhen (145).

12.) Schwangerschaft

Über eine akute Fettleber im Gefolge einer Schwangerschaft berichten vor allem amerikanische Autoren (2,149). Kongenitale

Lebersteatosen sind höchst selten. Sie haben mit der Gierkeschen Glykogenspeicherkrankheit als enzymatischen Defekt eine Herabsetzung der Glucose -6- Phosphatase-Aktivität gemeinsam. Für die Entwicklung dieser Form der Lebersteatose spielt eine gesteigerte Lipogenese aus Kohlehydraten eine wichtige Rolle (91).
Von einigen Autoren werden noch andere Ursachen der Fettleber genannt, so etwa die Arteriosklerose (57) oder Cholecystopathien, Hitzschlag und Strahlenhepatitis (108). Die Gruppe der Fettleber von zur Zeit noch unbekannter Ätiologie ist noch sehr groß.

9. Fettleber und Cirrhose

Eine nicht eindeutig gelöste Frage ist der Übergang der Fettleber in eine Lebercirrhose. Über die Tatsache, daß ein solcher erfolgen kann, besteht kein Zweifel. 1836 hatte Addison (1) auf Verfettungen in Lebercirrhosen hingewiesen. Drei Jahre später beschrieb Rokitansky (170) die Fettleber und bezeichnete sie als Vorstufe der Cirrhose. Connor (26) bestätigte ihn nach einem Jahrhundert wie viele andere danach (22,23, 79,110,122,123,131,140,150,166,168,174). Auf der anderen Seite bezweifeln vereinzelte Autoren, daß die Fettleber bei der Cirrhoseentstehung eine Rolle spielt (32,35,149). Die auffallendsten Zusammenhänge zwischen Fettleber und Cirrhose scheinen beim Alkoholismus gegeben zu sein. Der Prozentsatz der Alkoholiker unter den Cirrhotikern liegt bei etwa 75 % (23,168). Weit schwieriger ist ein Nachweis zu erbringen, daß sich in einer diabetischen Fettleber eine Cirrhose ent-

wickelt; die Häufigkeit der Cirrhose wird dabei mit 0,4 bis 1,2 % angegeben (171). Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Frage des Zusammenhanges zwischen Unterernährung und Cirrhose. Es bleibt bisher ungeklärt, ob die Lebercirrhose eine direkte Folge der Fettleber sein kann. Fahr (46) fand bei 309 Trinkern lediglich 11 Cirrhosen. Thaler (170) beobachtete bei langjährigen Trinkern schwerste Fettlebern ohne Cirrhose, andrerseits bei mäßiger Verfettung schwere Nekrosen. Popper (122) sieht die Ursache, die eine Fettleber in Cirrhose überführt, in inkurrenten Infekten und komplizierten Allgemeinkrankheiten. Chvostek (24) hat an alkoholischen Cirrhotikern meistens einen tiefstehenden Nabel und Bauchglatze als konstitutionelle Merkmale gefunden, was an enzymatische Mängel denken läßt. Hartroft (67) hat tierexperimentell an der Ratte gezeigt, daß Cholinmangel verbunden mit niedrigem Proteingehalt direkt zur Cirrhose führt. Handler (60) erreichte beim gleichen Versuch lediglich eine Fettleber ohne Cirrhosebildung. Die klinische Ergänzung zum Cholinmangel ist der Kwashiorkor, Cirrhose wird aber dabei höchst selten gesehen (27). Es gibt letztlich noch keinerlei Beweis, daß Fettleber allein zur Cirrhose führt."Es scheint wahrscheinlicher zu sein, daß die Verfettung lediglich die deutlichste Äußerung des pathologischen Prozesses ist, der möglicherweise zur Cirrhose führt (2)," meint Isselbacher. Über die formalgenetische Entwicklung der Cirrhose gibt es ebenfalls nur Aussagen, die sehr divergieren. Das Zustandekommen der Bindegewebsvermehrung wurde von Hartroft (67) im Tierexperiment an Fettinfiltrationen bei Cholinmangelratten gezeigt. Zuerst erfolgt das Platzen

der mit Fett erfüllten Leberzellen, wodurch es zur Bildung von extrazellulär gelegenen, von Leberzellen umgebenen Cysten kommt. Mit der Zeit werden diese Cysten kleiner und erscheinen nun von Bindegewebe umgeben, bis schließlich das Bindegewebe die Fettcysten völlig ersetzt. Popper (120,122) glaubt, daß es in der Leber infolge ungleichmäßiger Verfettung zum Auftreten von Spannungsflächen käme, die Sprünge im Leberparenchym verursachten - in diesen Sprüngen käme es dann zur Ausbildung fibröser Septen. Kalk (77) glaubt wiederum, daß die Cirrhosebildung durch den Einbruch von entzündlichem Bindegewebe aus den Periportalfeldern in das intakte Parenchym hervorgerufen würde.

10. Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik der Fettleber ist äußerst spärlich. Beschwerden der Kranken fehlen sehr oft oder sie sind uncharakteristisch. Appetitlosigkeit, Druckgefühl im Oberbauch, besonders rechts, Neigung zu Meteorismus und Flatulenz, leichte Ermüdbarkeit und Leistungsschwäche, daneben noch Schwindelgefühl, Übelkeit und Erbrechen. Ganz vereinzelt werden Leberhautzeichen wie Palmarerythem, Spinnennaevi und Geldscheinhaut angetroffen. Das Leitsymptom ist die leicht bis mäßig vergrößerte Leber mit einer glatten Oberfläche und stumpfem Rand, sowie einer mäßig erhöhten, prall-elastischen-harten Konsistenz ohne Druckschmerzhaftigkeit (37,39,77,78,83,87,91, 108,134,141,150,171,178). Die Milz ist bei einer unkomplizierten Fettleber kaum jemals tastbar, ebenso wie hier auch Ikterus, Ödeme und Ascites meistens fehlen. Zu den Besonderheiten der Fettleber gehört, daß sich vielleicht durch den

Druck des Fettes auf die Gallenkapillaren in einigen Fällen eine Behinderung des Gallenabflußes entwickelt; man stellt dann oft Hautjucken und eine hohe alkalische Phosphatase im Serum fest. Einige Fettleberkranke sind impotent.

11. Diagnostische Möglichkeiten

1.) Anamnese und klinische Symptomatik.

2.) Biochemie:

Die Laboratoriumsbefunde ergeben kein einheitliches Bild. In etwa 2/3 der Fälle von Fettleber fallen von den üblichen Leberfunktionsproben die eine oder andere pathologisch aus, die Abweichungen von der Norm sind dabei in der Regel gering. Die Angaben der Autoren bezüglich der Häufigkeit der pathologischen Befunde sind sehr unterschiedlich. Die Leberfunktionsproben von mehreren Autoren (geordnet nach der Häufigkeit der pathologischen Reaktion, in Klammer stehen die Durchschnittswerte - wenn angegeben) ergeben:

Eine erhöhte Bromsulphaleinprobe fand Dornis (31) in 90 %, Wewalka (178) ebenfalls in 80 % (11 %), Thaler (171) in 70 % (14,8 %), Scheig (141) in 65 % (20 %), Wildhirt (182) in 50 bis 70 %, Dittrich (38) in 54 %, de Werra (175) in 50 %, Kinzlmaier (88) in 46,7 %, Gros (58) in 47 %, Wewalka (90) in 40-50 % und Kalk (83,84) in 48 % bzw. 16 % ihrer Fälle. Durchschnittlich überstieg der pathologische Ausfall die Norm höchstens um 20 %.

Der Kaufmann-Wollheimsche Wasserversuch ergab bei Dittrich (38) in 85 % der Fälle ein pathologisches Ergebnis.

Die Elektrophorese (Erniedrigung von Albumin und Erhöhung der Globuline) fiel bei Kinzelmaier (88) in 81,5 %, bei

de Werra (175) in 60 %, bei Röwe (134) in 50 %, bei Schmitt (143) in 38 %, bei Kalk (83) in 32 %, bei Darnis (31) in 30 % und bei Thaler (171) in 22 % (0,83) der Fälle leicht pathologisch aus.

Das Serum Bilirubin war erhöht bei Thaler (171) in 40 % (2,0 mg %), bei Scheig (141) in 30 %, bei Wildhirt (182) in 20 - 40 % (3 mg %), bei de Werra (175) in 31 %, bei Gros (58) in 16 %, bei Dittrich (38) in 14 %, bei Kinzlmaier (88) in 11 % und bei Schmitt (143) in 8 % der Fälle.

Die Transaminasen waren erhöht bei Wewalka (178) in 66 %, bei Scheig (141) in 40 %, bei de Werra (175) in 25 % und bei Kinzlmaier (88) in 20 % der Fälle.

Thymol fiel bei Dittrich (38) in 40 %, bei Kinzlmaier (88) in 37,5 %, bei Gros (58) in 34 %, bei Thaler (171) in 33 % (9,9 T.E.), bei Wildhirt (182) in 20-40 %, bei de Werra (175) in 25 %, bei Scheig (141) in 7 % und bei Schmitt (143) in 4 % der Fälle leicht pathologisch aus.

Das Weltmann'sche Koagulationsband ist manchmal verlängert, z.B. bei Thaler (171) in 31 % der Fälle.

Takata kann pathologisch ausfallen (so bei Kinzlmaier (88) in 11 % und bei de Werra (175) in 10%), ebenso die Zinksulfatreaktion (bei Dittrich (37 bzw. 38) in 43 % bzw. 46 % der Fälle).

Die Prothrombinzeit ist in manchen Fällen erniedrigt (Kinzlmaier (88) in 10 % und Darnis (31) in 30 % der Fälle).

Die alkalische Phosphatase kann erhöht sein (bei Darnis (31) in 45 % der Fälle).

Manchmal fällt die Galaktoseprobe pathologisch aus, bei Kalk (84) in 32 % der Fälle.

Auch die Gesamtlipide und Cholesterin können im Serum bei der Fettleber erhöht sein.
Allgemein hängt der Ausfall der Leberfunktionsproben davon ab, in welchem Stadium sich die Fettleber befindet.
Als charakteristische Fettleberfunktionsprobe gilt die Bromsulphaleinprobe. Eine sichere Diagnose der Fettleber ergibt sich nur durch Laparoskopie und Biopsie der Leber.

3.) Laparoskopie:

Bei der Laparoskopie erscheint die Leber oft in charakteristischer Weise ziegelrot-gelb gefärbt und läßt dadurch eine Fetteinlagerung erkennen. Die Leber ist vergrößert und luftkissenartig aufgetrieben (131,150) und hat eine spiegelglatte, gespannte Kapsel (94).

4.) Histologie:

Manchmal erscheint die Fettleber auch makroskopisch wenig verändert, so daß erst die Leberfunktion die Diagnose ermöglicht, wobei die histologische Untersuchung den Befund der Leberverfettung erbringen kann (152,153).

II. Statistische Untersuchungsergebnisse

Im Verlauf von 5,5 Jahren (1963 - Mitte 1968) wurden an der I. Medizinischen Universitätsklinik München 3081 Leberpunktionen an Patienten ausgeführt, die sich aus sieben verschiedenen Kliniken Münchens rekrutierten.

Eine Aufstellung der bei den Leberbiopsien gefundenen histologischen Befunde ist in Abbildung 1 dargestellt.

Bei 1071 (= 34,76 %) von den insgesamt 3081 Leberpunktionen konnte eine Fettinfiltration festgestellt werden.
Sie wurde in fünf Verfettungsgrade eingeteilt:

I = geringe 5-10%ige Verfettung in 380 Fällen (35,4%)
II = leichte 10-20%ige Verfettung in 133 Fällen (12,4%)
III = mäßige 20-50%ige Verfettung in 366 Fällen (34,1%)
IV = schwere über 50%ige Verfettung in 178 Fällen (16,6%)
V = Fettcirrhose in 14 Fällen (1,3%)

Bei diesen 1071 Fettinfiltrationen wurde lediglich in 423 Fällen (= 39,5 %) eine Leberverfettung ohne andere

Abbildung 1

Fettinfiltration
Virushepatitis
keine wesentl. path. Veränderungen
Leberzirrhose
cholangitische Leberzirrhose
Leberzirrhose bei Hämochromatose
Parenchymschaden (unspezifisch)
Siderose
unspez. reaktive Hepatitis
Cholangitis
Fibrose
Stauungsleber
granulomatose Hepatitis
Cholestase intrahepatisch (Drogen, Hormon)
Karcinom (primar 10, Metastasen 20)
Dystrophie (Vergiftungen)
Miterkrankung der Leber bei verschiedenen, primar extrahepatischen Erkrankungen (extramedullare Haemopoese, inf. Mononucleose, Thesaurismosen, Retikulosen usw
3081 PUNKTIONEN
5 Jahre (1963-1967)

gleichzeitig bestehende Miterkrankung der Leber festgestellt; davon

81 Fälle bei Verfettungsgrad I
62 Fälle bei Verfettungsgrad II
156 Fälle bei Verfettungsgrad III
110 Fälle bei Verfettungsgrad IV
14 Fälle bei Verfettungsgrad V .

Bei allen anderen Leberverfettungen war die Fettinfiltration mit anderen Lebererkrankungen kombiniert, wie in folgender Aufstellung mit Einteilung nach der Schwere der Fettleber ersichtlich ist.

Begleitkrankheit der Leber	Verfettungsgrad I	II	III	IV	V	Anzahl von Fettlebern
Parenchymschaden	84	5	31	6	-	126
Siderose	40	16	41	19	-	116
Cirrhose	29	10	34	8	-	81
unspez. reakt. Hepatitis	47	7	15	2	-	71
chron. Virushepatitis	23	6	18	8	-	57
akut. Virushepatitis	25	9	8	4	-	46
Cholangitis	16	2	17	5	-	40
Fibrose	4	7	17	5	-	35
Zustand nach Virusnepatitis	16	4	11	2	-	33
Cholestase	1	1	7	4	-	13
Stauungsleber	11	-	2	-	-	13
granumolat. Hepatitis	3	1	5	2	-	11
Carcinom	-	-	4	-	-	4
Dystrophie	-	1	-	1	-	2

Von den 1071 Patienten waren 681 männlichen und 390 weiblichen Geschlechts.
Geschlechts- und Altersverteilung mit Aufgliederung in fünf Verfettungsgrade ist in der Abbildung 2 wiedergegeben.

Es konnten lediglich bei 1001 Fällen von insgesamt 1071 Fettinfiltrationen die Krankengeschichte ausgewertet werden.

Die jeweilige Grundkrankheit (unterteilt nach dem jeweiligen Schweregrad der Fettleber) von den 1001 Fettinfiltrationen ist in der Abbildung 3 dargestellt.

Bei 1001 Patienten mit Fettleber war bei 716 (71,6 %) eine vergrößerte Leber zu finden. Abbildung 4 gibt über das Ausmaß der Vergrößerung der Leber und über den Schweregrad der Verfettung Auskunft.

Von 219 Patienten, bei denen eine Fettinfiltration nach Alkohol festgestellt wurde, war lediglich bei 169 eine Angabe des Alkoholkonsums zu erfahren.
In Abbildung 5 ist die Beziehung von täglicher Alkoholmenge und Schweregrad der Verfettung wiedergegeben. Zur Veranschaulichung wurden alle Alkoholangaben nach Leibach (97) in Bier (5 % Alkohol) umgerechnet.

In Abbildung 6 ist das Verhältnis von Eisenerhöhung im Serum und Eisen im histologischen Schnitt bei Leberver-

Abbildung 2

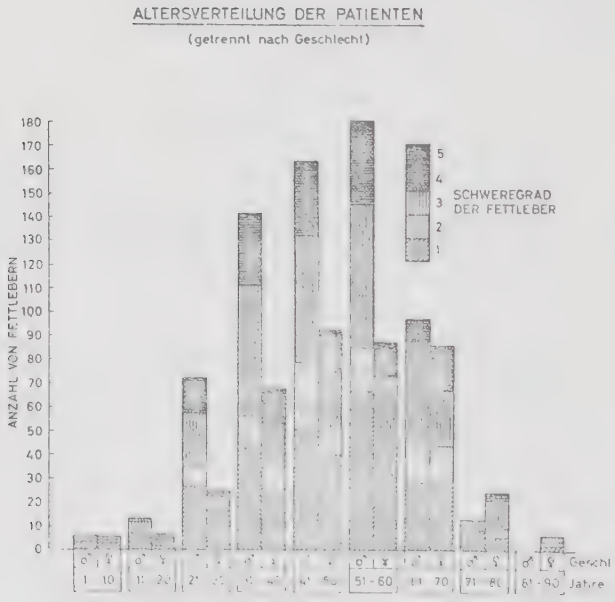

ALTERSVERTEILUNG DER PATIENTEN
(getrennt nach Geschlecht)
ANZAHL VON FETTLEBERN
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
5
4
3
2
1
SCHWEREGRAD
DER FETTLEBER
51 - 60
71 - 80
81 - 90
Jahre

Abbildung 3

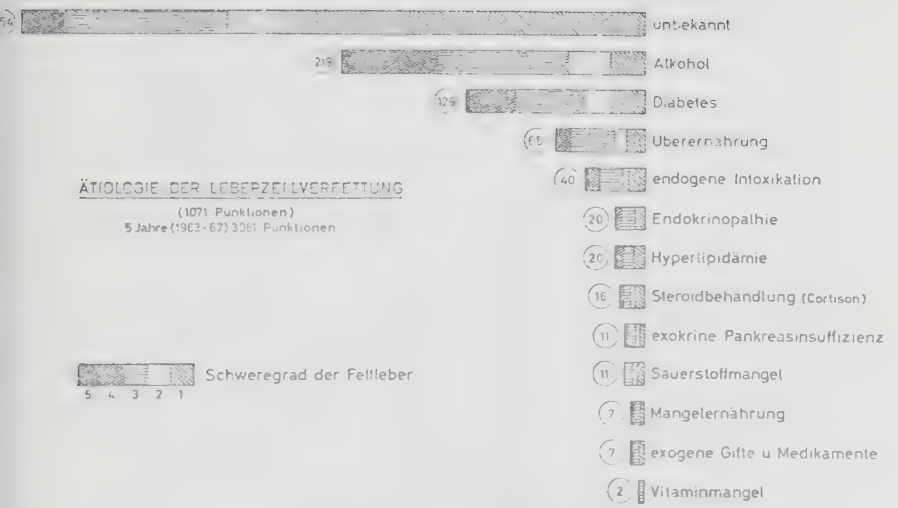

ÄTIOLOGIE DER LEBERZELLVERFETTUNG
(1071 Punktionen)
5 Jahre (1963 - 67) 3281 Punktionen
Schweregrad der Fettleber
5 4 3 2 1
(54) unbekannt
(219) Alkohol
(129) Diabetes
(65) Uberernährung
(40) endogene Intoxikation
(20) Endokrinopathie
(20) Hyperlipidämie
(16) Steroidbehandlung (Cortison)
(11) exokrine Pankreasinsuffizienz
(11) Sauerstoffmangel
(7) Mangelernährung
(7) exogene Gifte u Medikamente
(2) Vitaminmangel

Abb. 4

Ausmaß der Lebervergrößerung bei Fettinfiltration

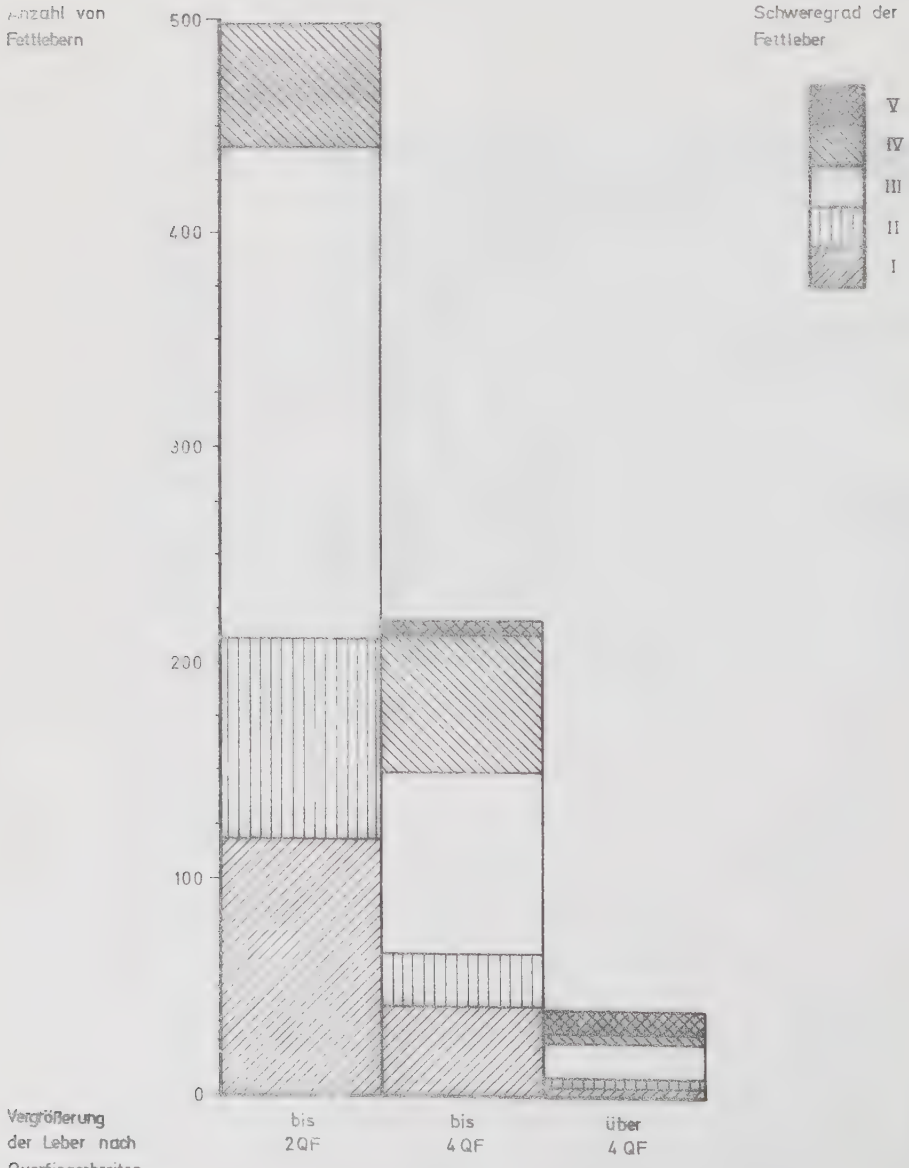
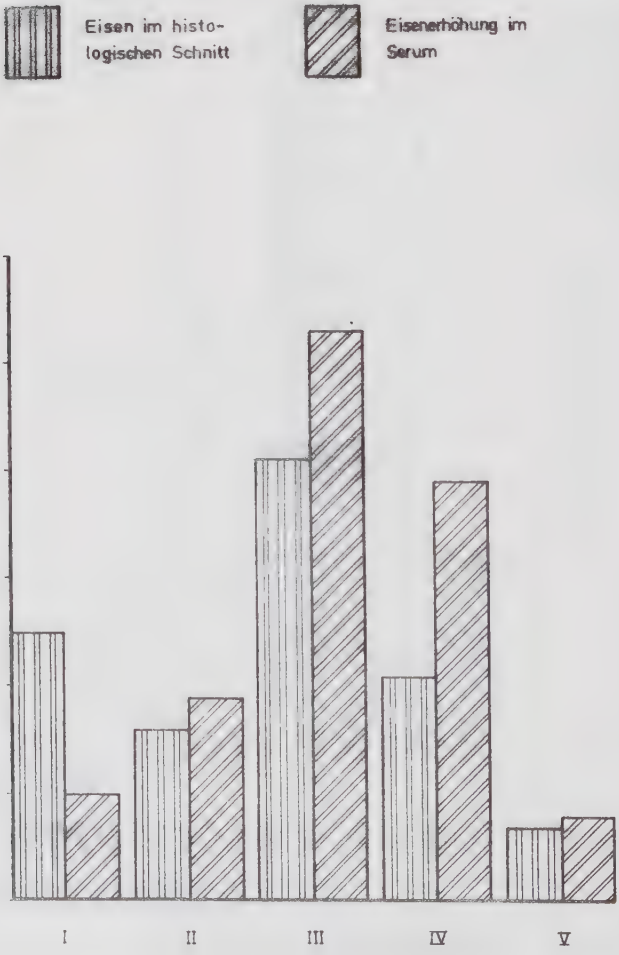


Abbildung 5

QUANTITÄT DES ALKOHOLKONSUMS PRO TAG
(Bier)
ZAHL DER ALKOHOL. FETTLEBERN
80
70
60
50
40
30
20
10
0
bis 1½
bis 3½
über 4 Liter
BIERMENGE PRO TAG
5
4
3
2
1
SCHWEREGRAD
DER FETTLEBER

Abb. 6

Verhältnis von Eisenerhöhung im Serum und Eisen im histologischen Schnitt bei Leberverfettungen nach Alkohol



fettungen durch Alkohol dargestellt. Fischmich konnte bei 129 von insgesamt 219 Patienten mit alkoholischer Leberverfettung eine Eisenspeicherung in Form festgestellt hat, von denen im histologischen Schnitt aber nur bei 110 Patienten Eisenablagerungen in der Leber gesehen wurden.

Die Abbildungen 7, 8 und 9 geben die Dauer (in Monaten) der Grundkrankheiten, die zur Entstehung einer Fettleber führten, mit Unterteilung nach dem Schweregrad der Verfettung wieder. Es waren nur Diabetes, Endokrinopathie und Steroidbehandlung zeitlich in den Krankengeschichten zu verfolgen.

Abbildung 10 zeigt den prozentualen pathologischen Ausfall von 13 verschiedenen Laboratoriumsproben bei 1001 Patienten mit Leberverfettung.

In den Abbildungen 11a-11m wurden 13 verschiedene Laborbefunde in Beziehung zu den Ursachen der Leberverfettung und in den Abbildungen 12a-12m in Beziehung zum Schweregrad der Verfettung gesetzt.

[illegible] Ursachs und die Abbildungen 14a-14e beim jeweiligen Verfettungsgrad die Verteilung der einzelnen pathologischen Laboratoriumsbefunde nach ihrer prozentualen Höhe an.

Abb. 7

Dauer des Diabetes bis zur Entstehung einer Leberverfettung bei 129 Patienten

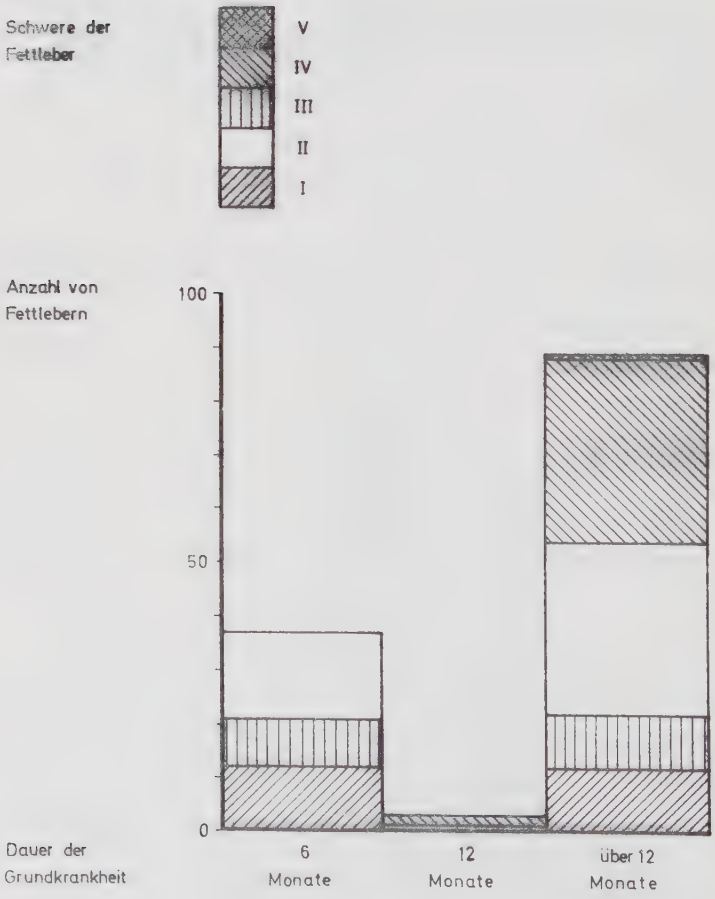


Abb. 8

Dauer der Endokrinopathie bis zur Entstehung einer Leberverfettung bei 20 Patienten

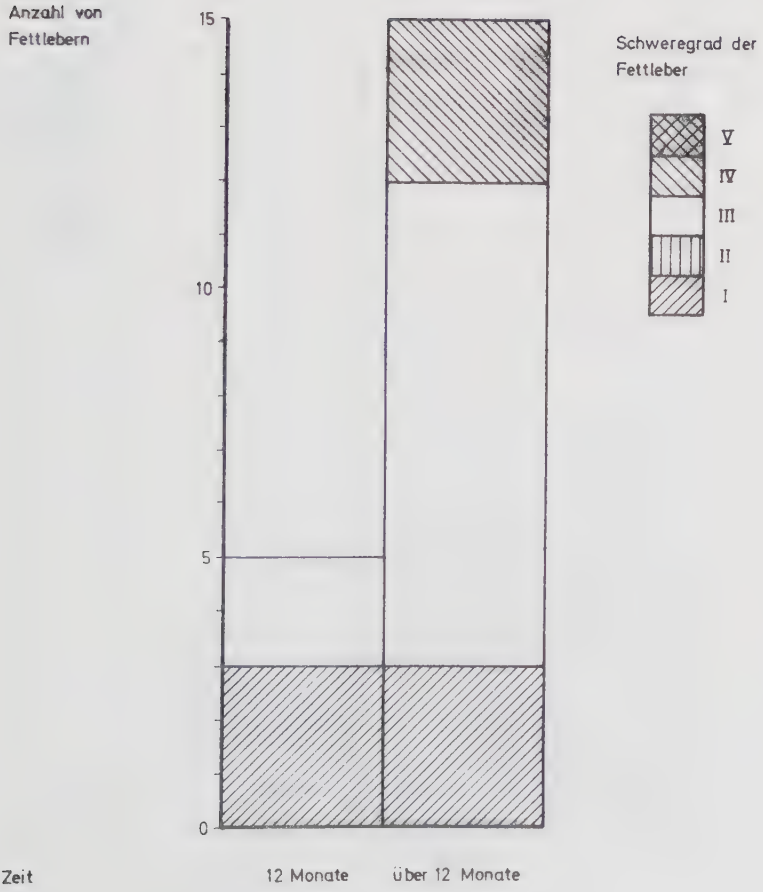


Abb. 9

Dauer der Steroidbehandlung bis zur Entstehung einer Leberverfettung bei 17 Patienten

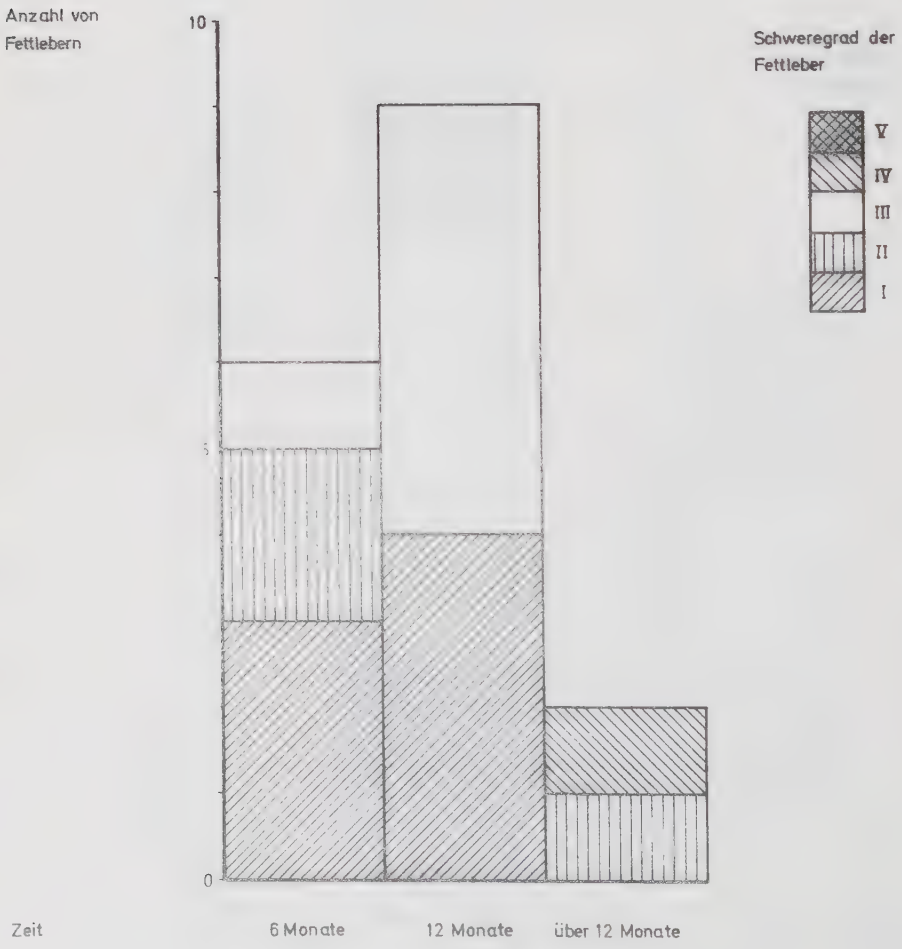
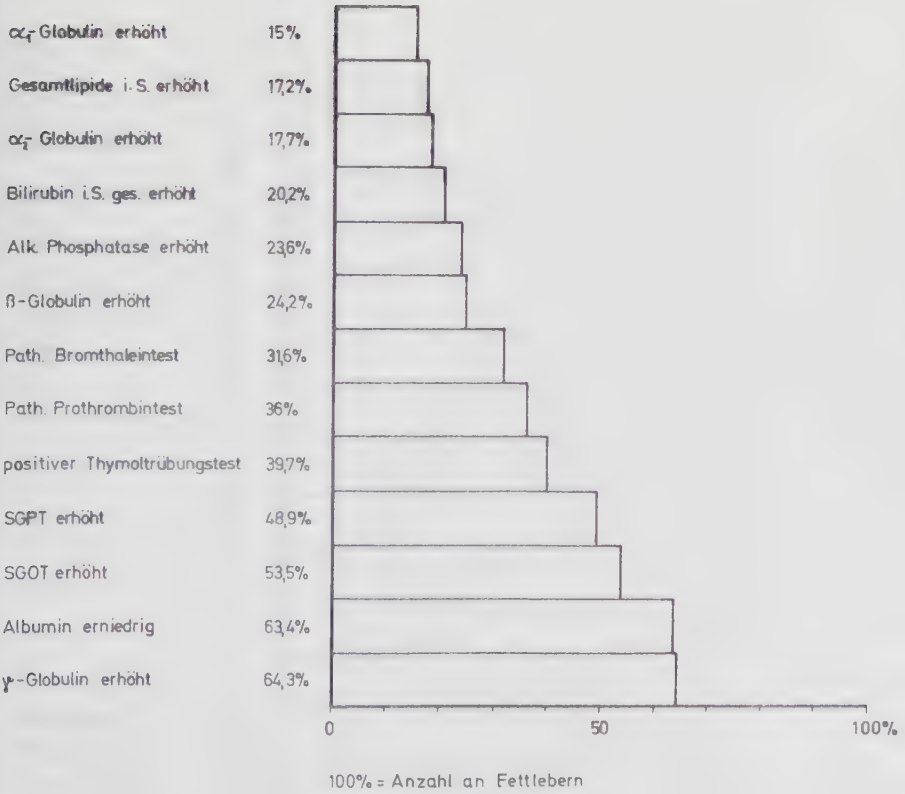


Abb.10

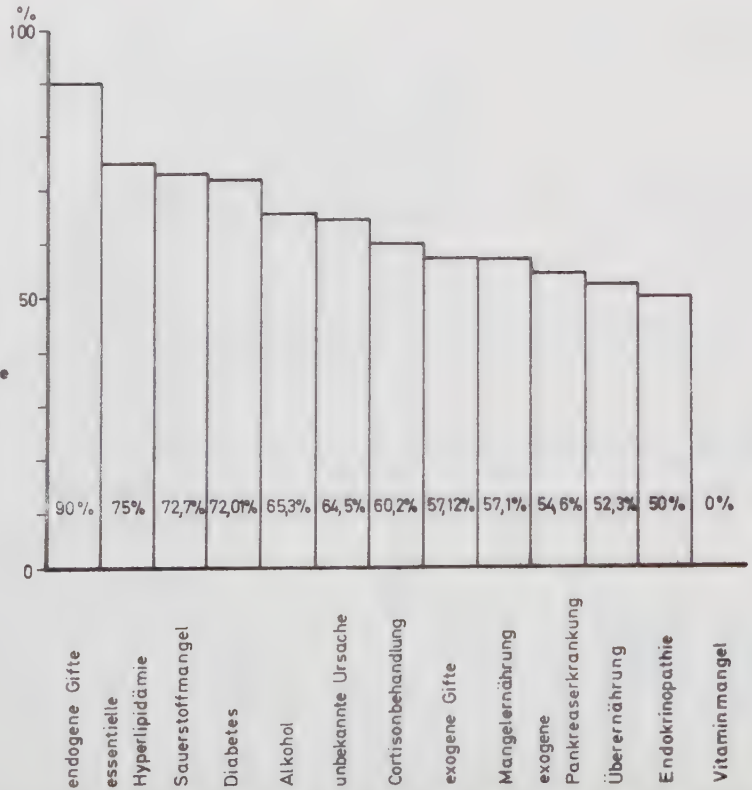
Path. Ausfall von 13 verschiedenen Laboratoriumsproben bei 1001 Patienten mit Fettleber



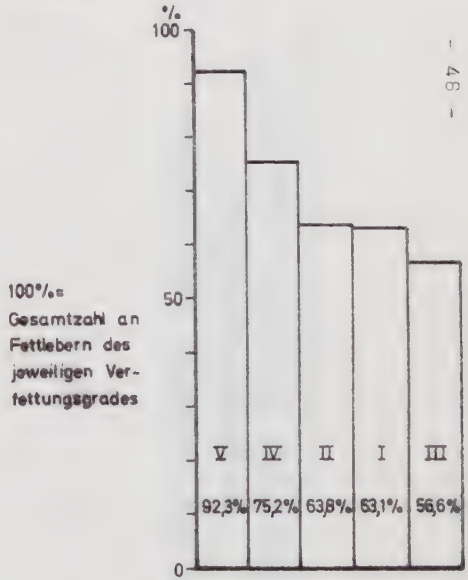
100% = Anzahl an Fettlebern

Erhöhung von γ-Globulin

in Abb. 11a
in Beziehung zur Ursache der Verfettung gesetzt



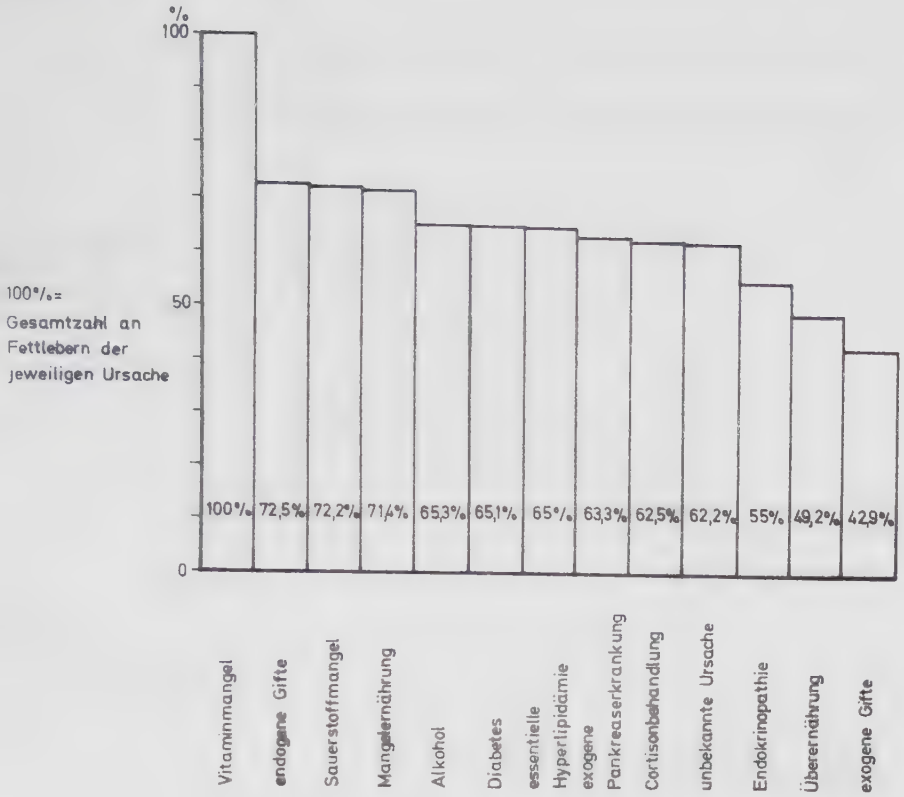
in Abb. 12a
in Beziehung zum Schweregrad der Verfettung gesetzt



Erniedrigung von Albumin

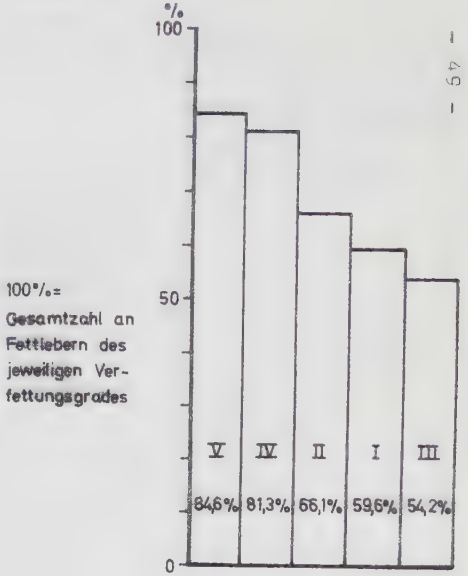
in Abb. 11b

in Beziehung zur Ursache der Verfettung gesetzt



in Abb 12b

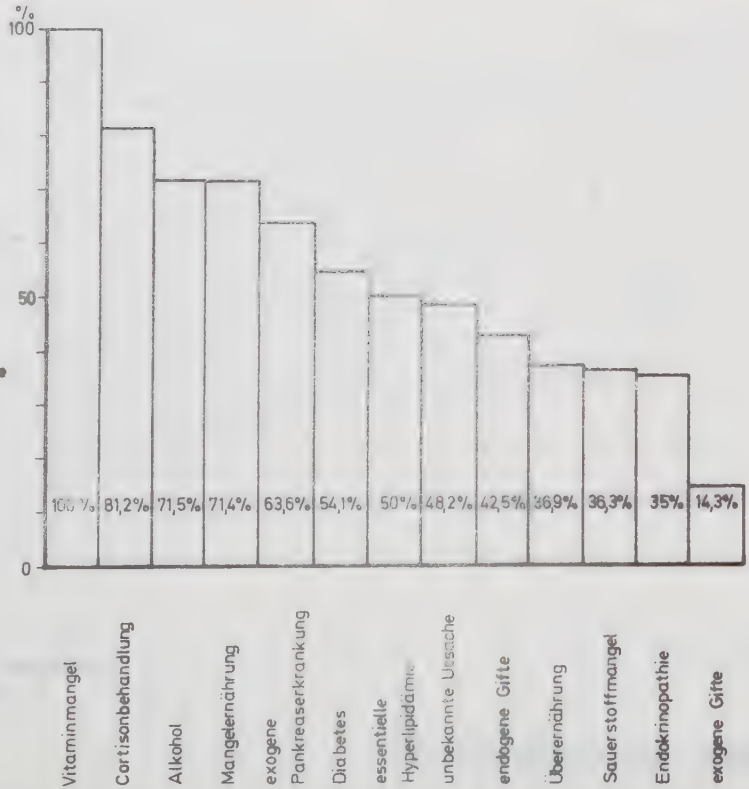
in Beziehung zum Schweregrad der Verfettung gesetzt



Erhöhung von SGOT

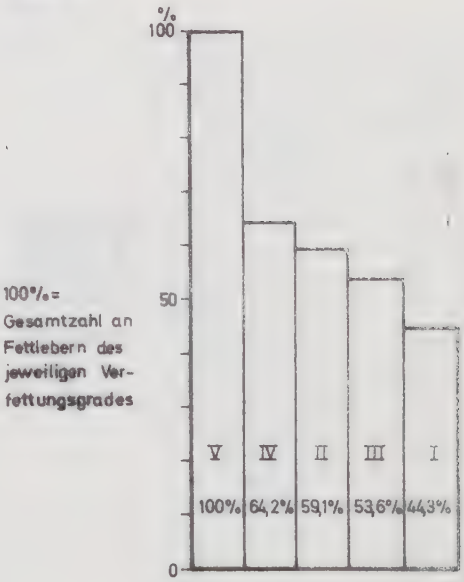
in Abb. 11c

in Beziehung zur Ursache der Verfettung gesetzt



in Abb. 12c

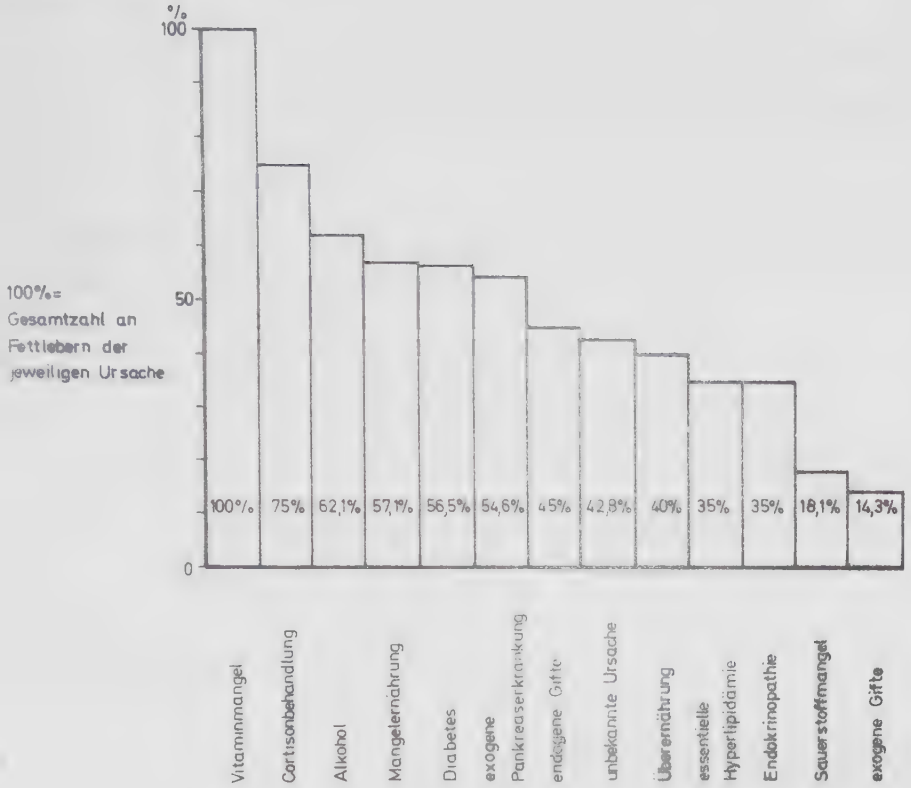
in Beziehung zum Schweregrad der Verfettung gesetzt



Erhöhung von SGPT

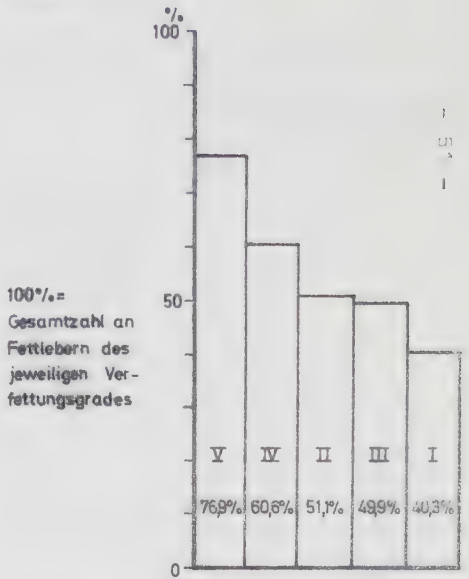
in Abb. 11d

in Beziehung zur Ursache der Verfettung gesetzt



in Abb. 12 d

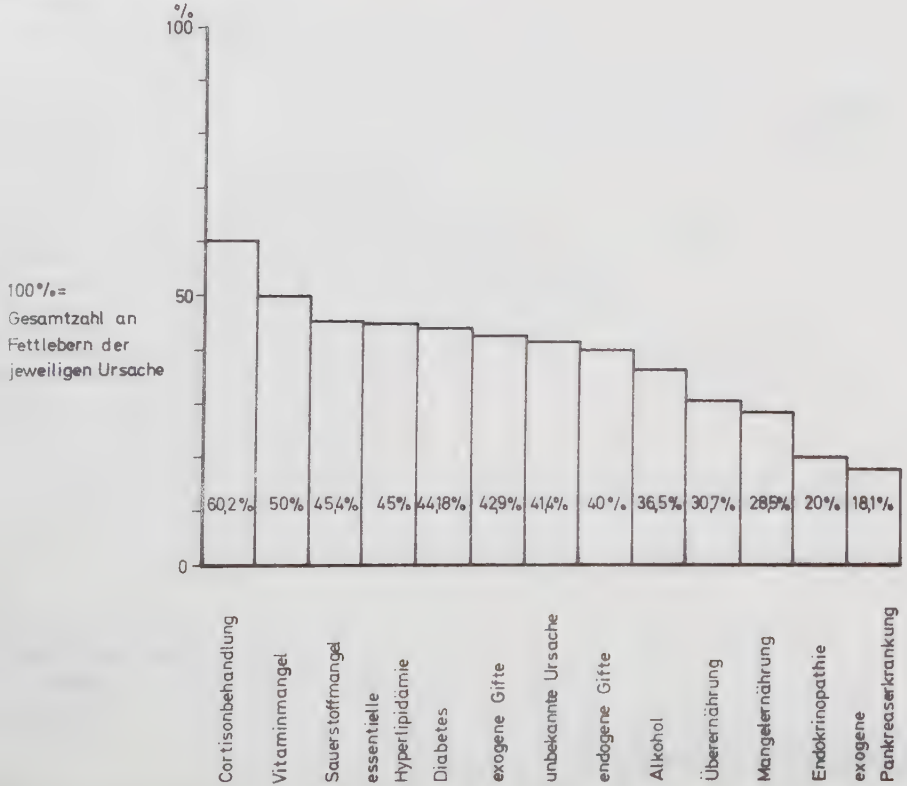
in Beziehung zum Schweregrad der Verfettung gesetzt



Positiver Thymoltrübungstest

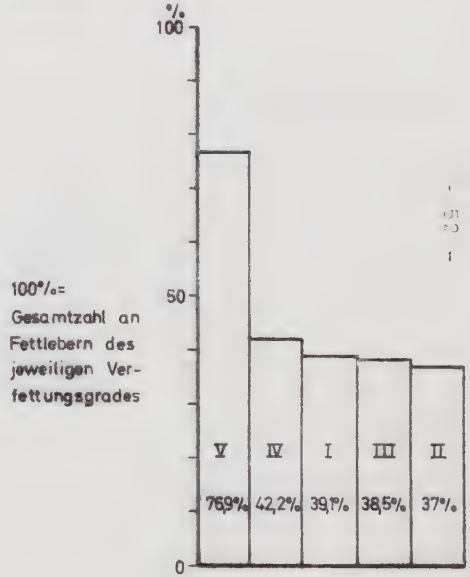
in Abb. 11e

in Beziehung zur Ursache der Verfettung gesetzt



in Abb. 12e

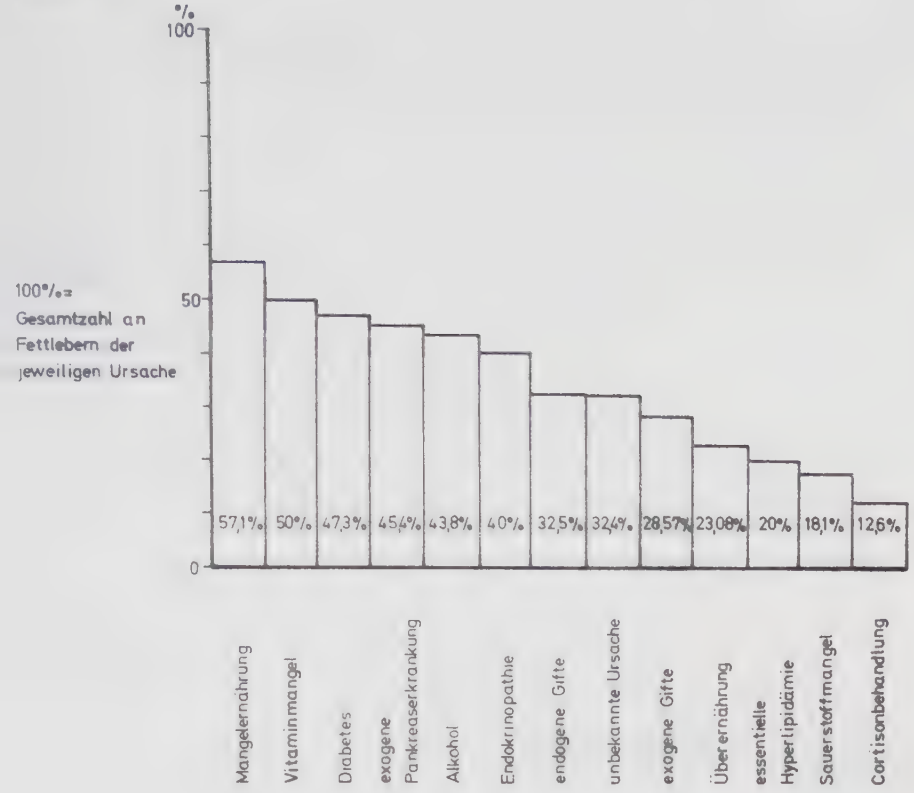
in Beziehung zum Schweregrad der Verfettung gesetzt



Pathologischer Prothrombintest

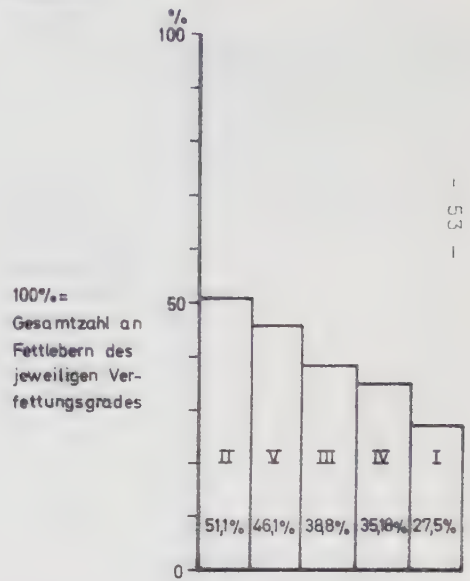
in Abb. 11 f

in Beziehung zur Ursache der Verfettung gesetzt



in Abb. 12 f

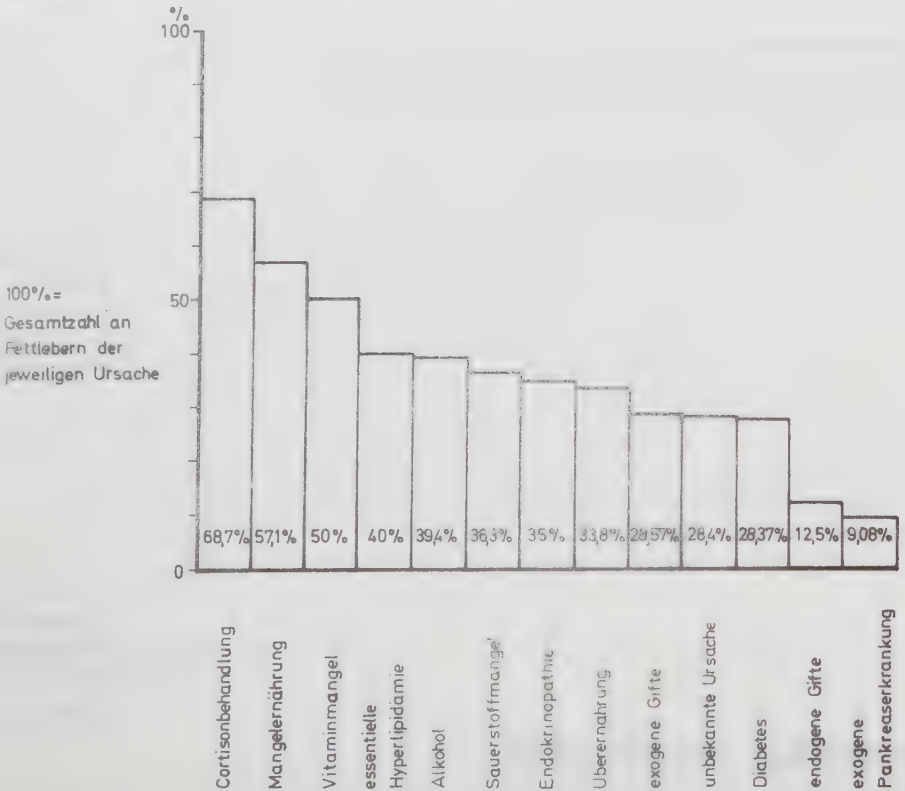
in Beziehung zum Schweregrad der Verfettung gesetzt



Pathologischer Bromthaleintest

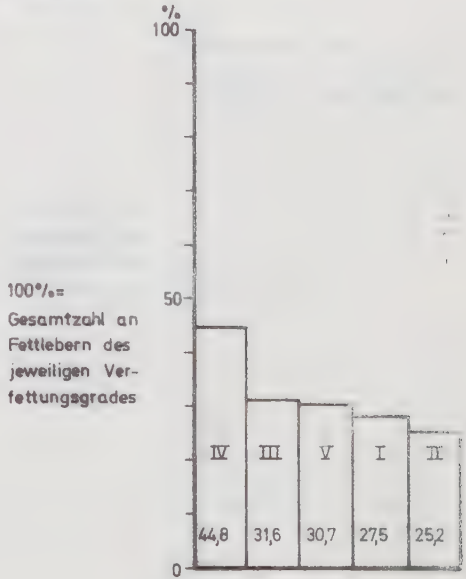
in Abb. 11g

in Beziehung zur Ursache der Verfettung gesetzt



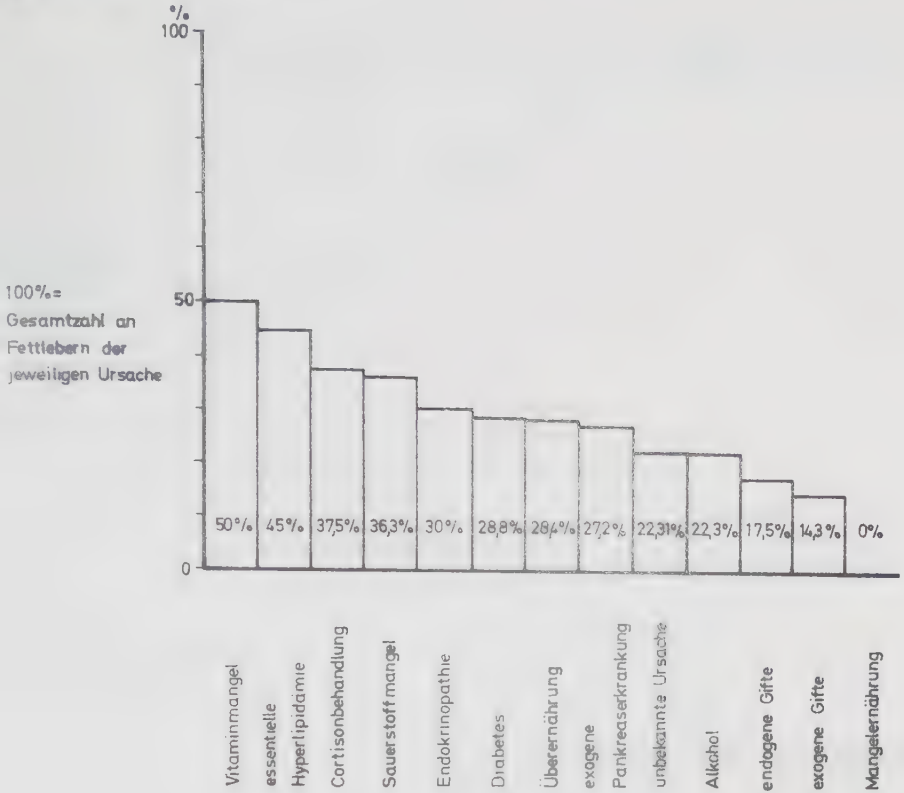
in Abb. 12g

in Beziehung zum Schweregrad der Verfettung gesetzt

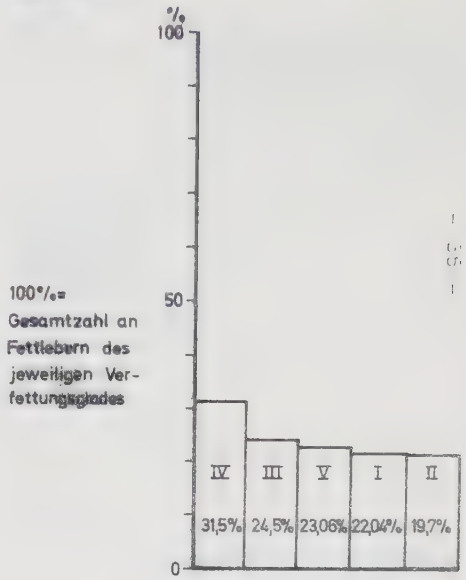


Erhöhung von β-Globulin

in Abb. 11h
in Beziehung zur Ursache der Verfettung gesetzt



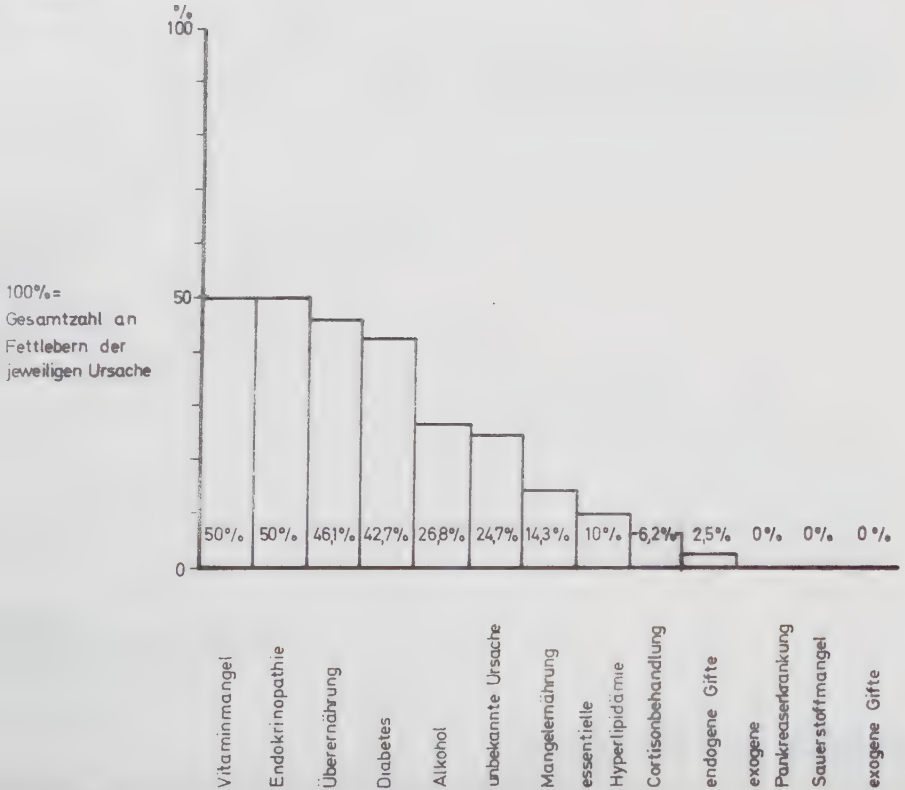
In Abb. 12h
in Beziehung zum Schweregrad der Verfettung gesetzt



Erhöhte alk. Phosphatase

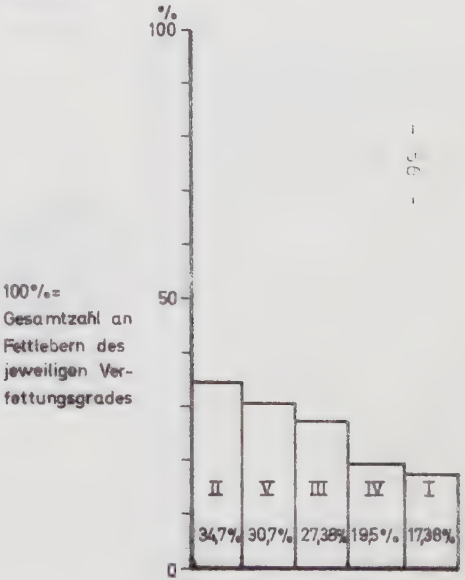
in Abb. 11 i

in Beziehung zur Ursache der Verfettung gesetzt



in Abb. 12 i

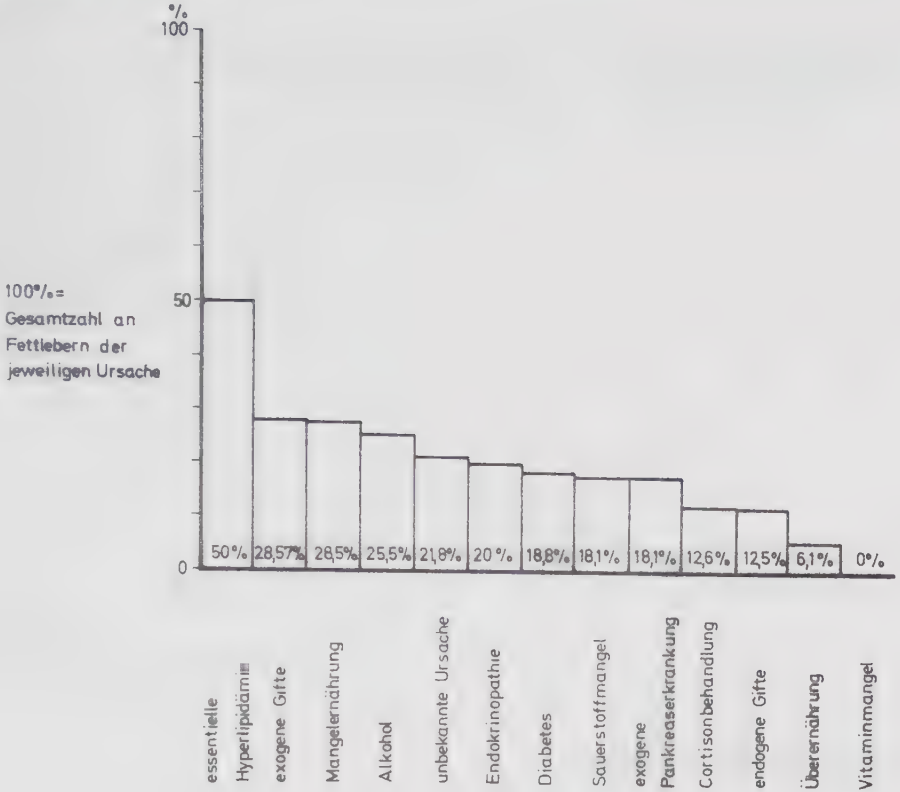
in Beziehung zum Schweregrad der Verfettung gesetzt



Erhöhtes Bilirubin im Serum gesamt

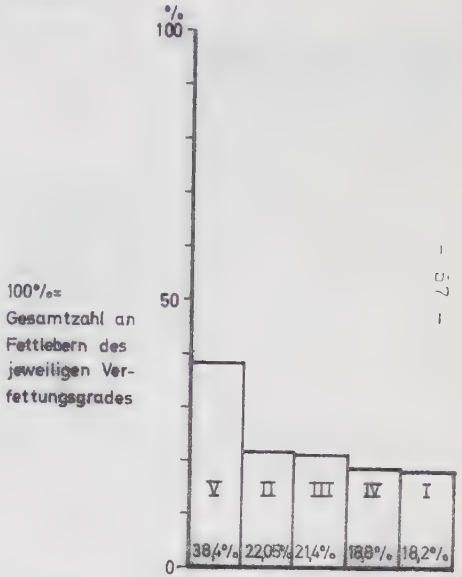
in Abb. 11 j

in Beziehung zur Ursache der Verfettung gesetzt



in Abb. 12 j

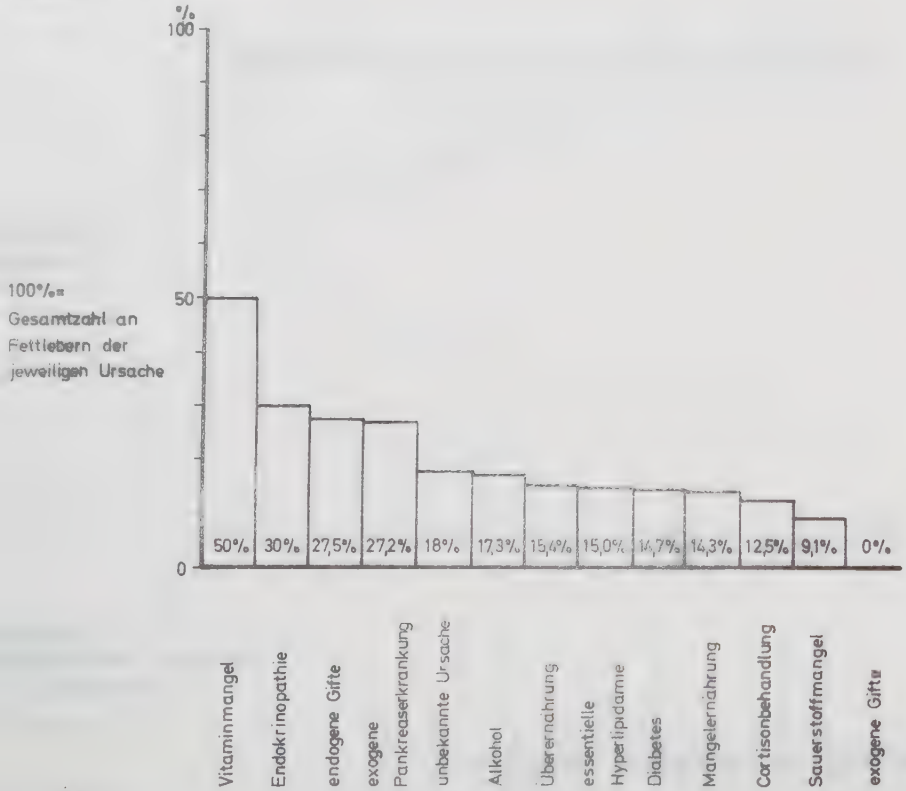
in Beziehung zum Schweregrad der Verfettung gesetzt



Erhöhung von α_2-Globulin

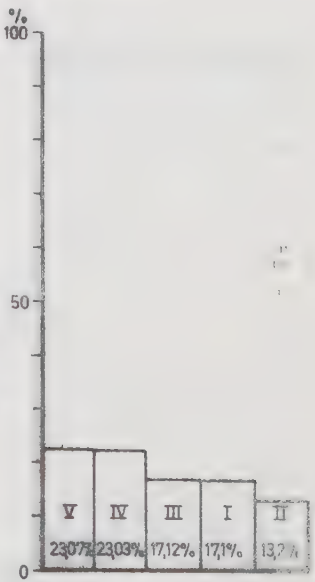
in Abb. 11k

in Beziehung zur Ursache der Verfettung gesetzt



in Abb. 12k

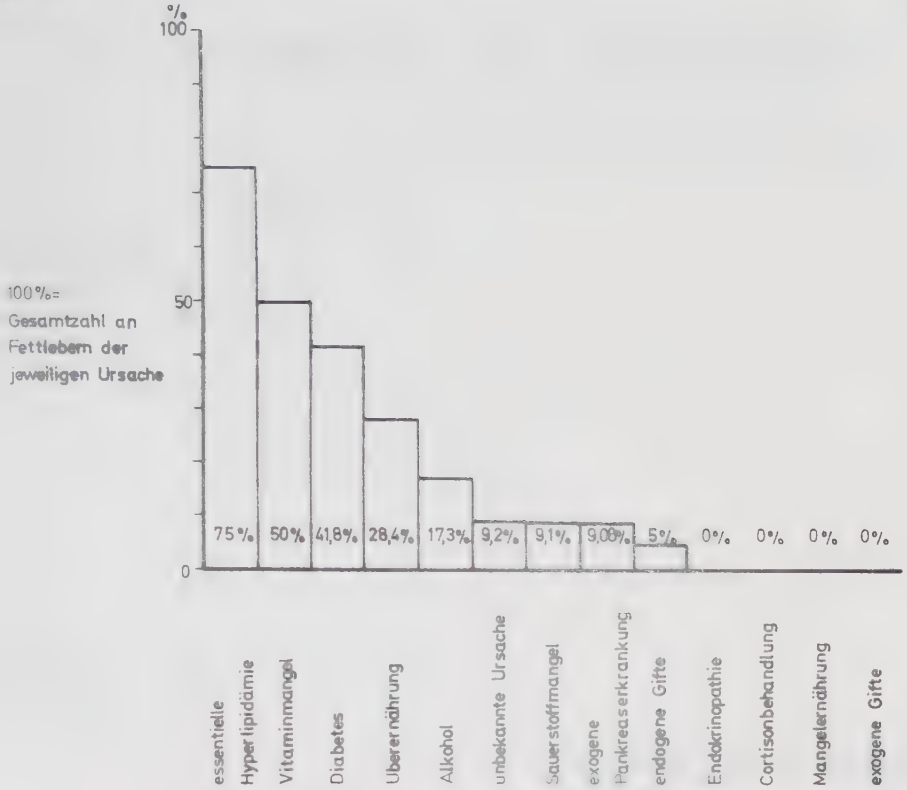
in Beziehung zum Schweregrad der Verfettung gesetzt



Erhöhte Gesamtlipide im Serum

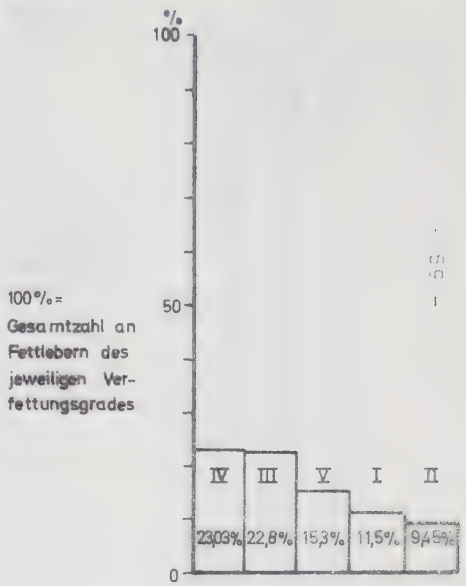
in Abb. 11 l

in Beziehung zur Ursache der Verfettung gesetzt



in Abb. 12 l

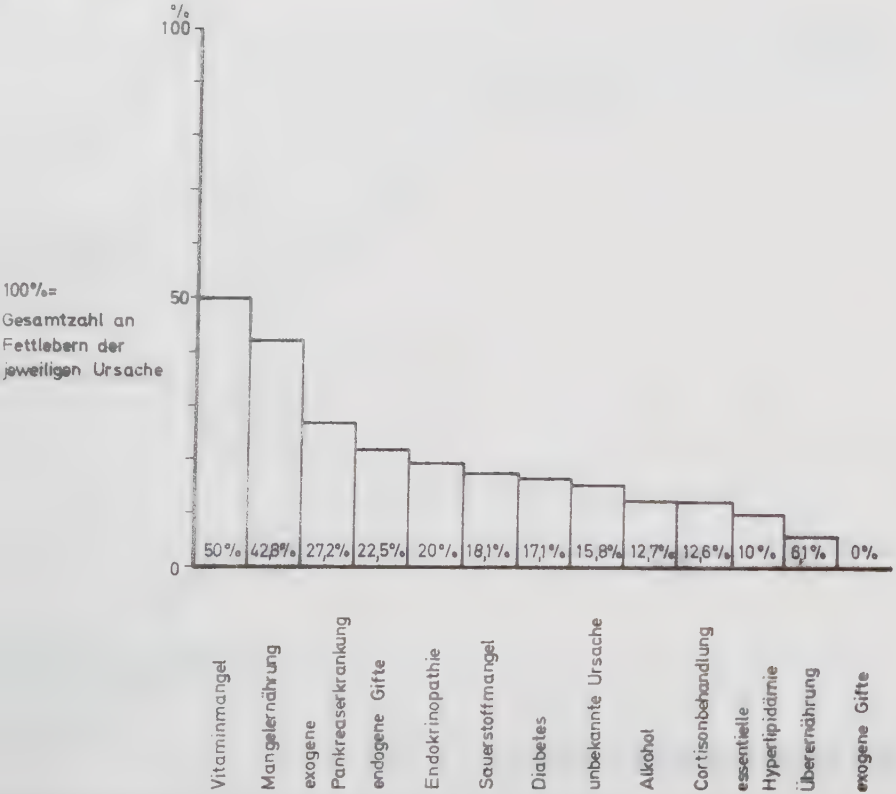
in Beziehung zum Schweregrad der Verfettung gesetzt



Erhöhung von α_1-Globulin

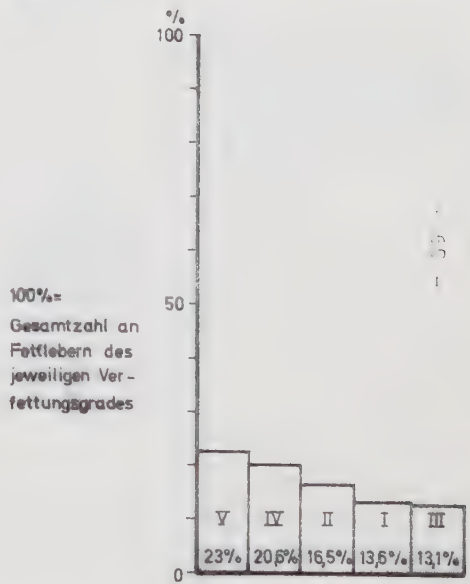
in Abb. 11m

in Beziehung zur Ursache der Verfettung gesetzt

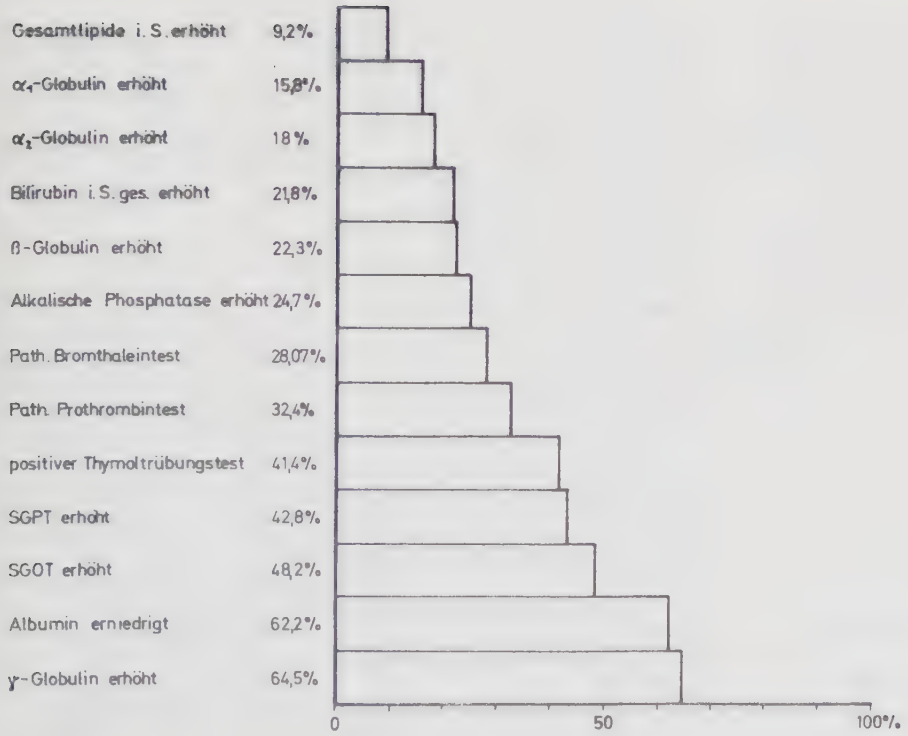


in Abb. 12m

in Beziehung zum Schweregrad der Verfettung gesetzt



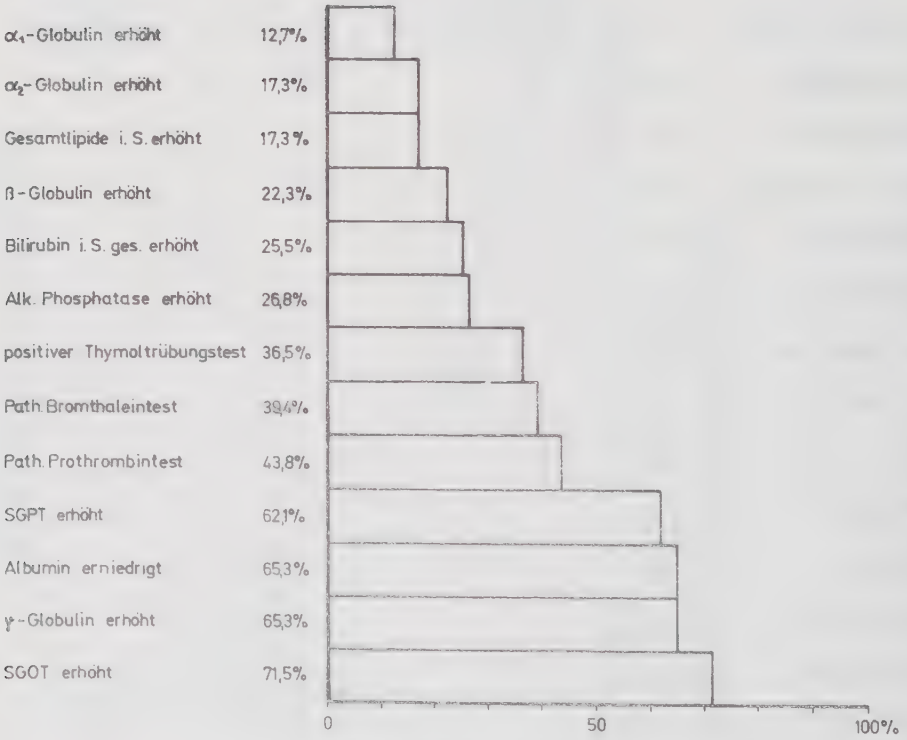
Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten mit Leberverfettung durch unbekannte Ursache



100%=
Gesamtzahl an
Fettlebern
unbekannter Ursache

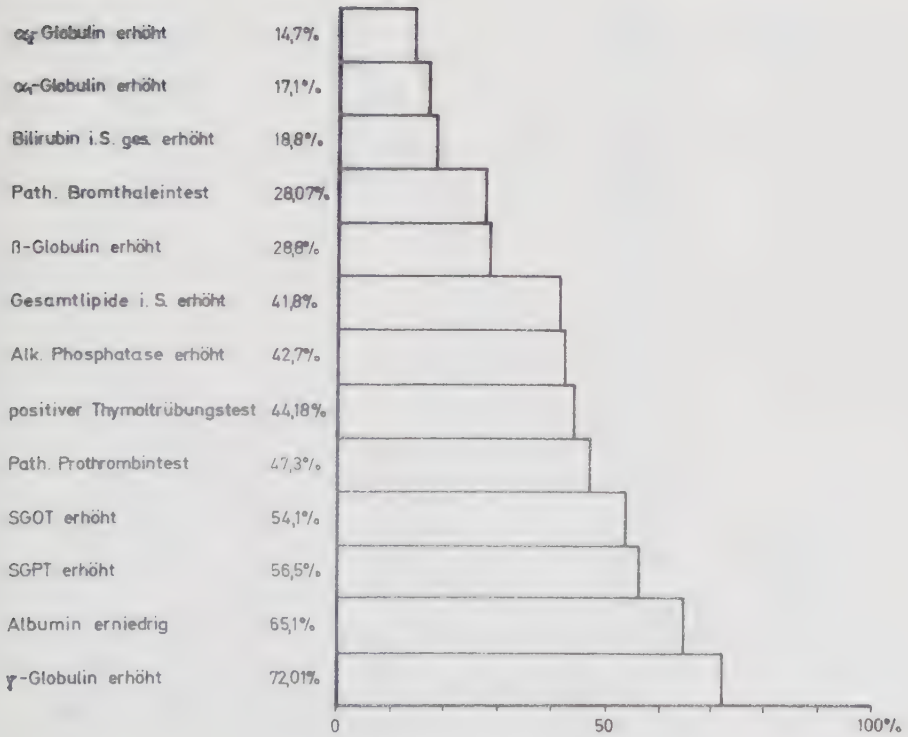
Abb. 13b

Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten mit Leberverfettung durch Alkohol



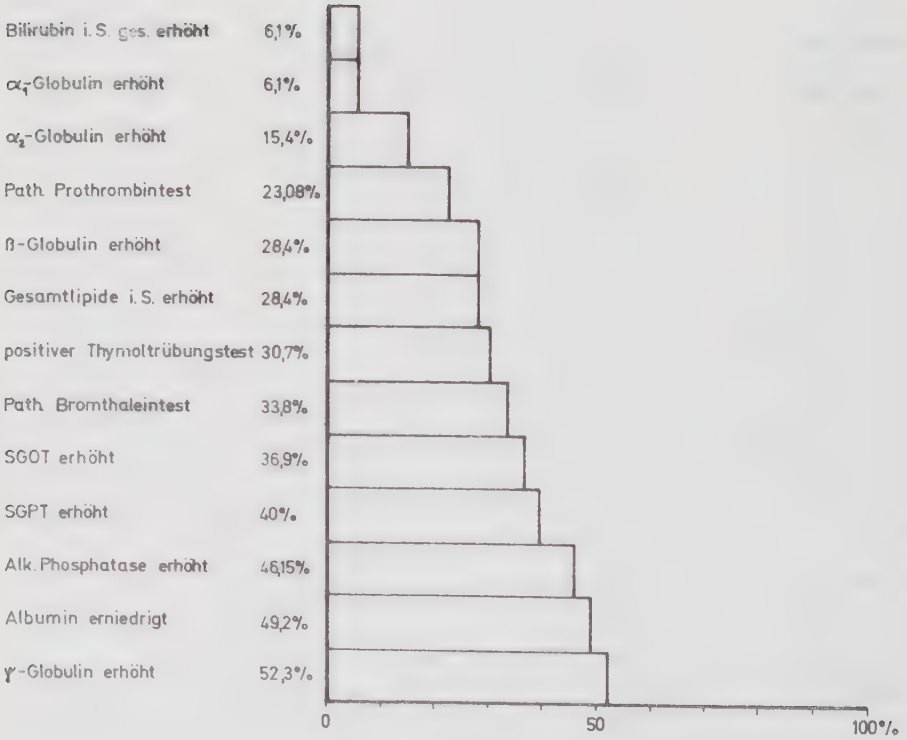
100 %= Gesamtzahl an Fettlebern durch Alkohol

Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten mit Leberverfettung durch Diabetes



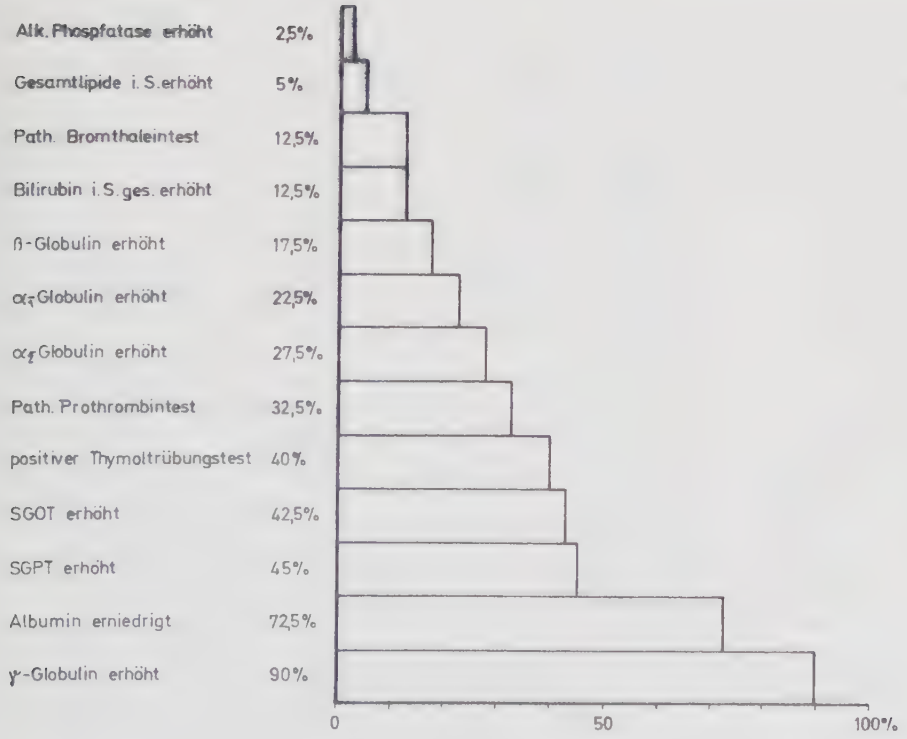
100%= Gesamtzahl an Fettlebern durch Diabetes

Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten mit Leberverfettung durch Überernährung



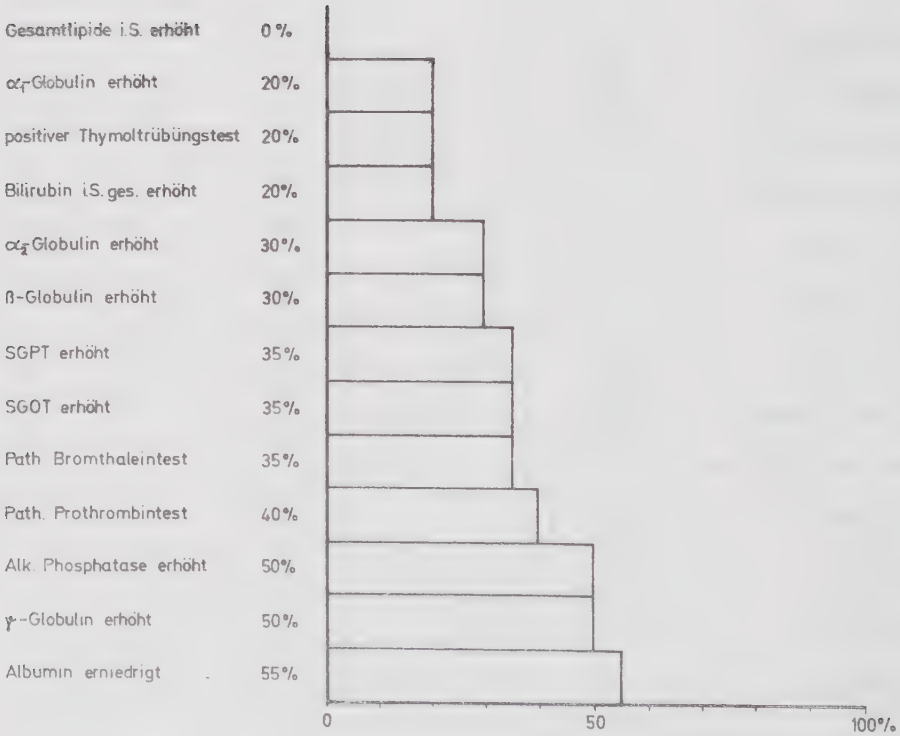
100% =
Gesamtzahl an
Fettlebern durch
Überernährung

Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten mit Leberverfettung durch endogene Gifte



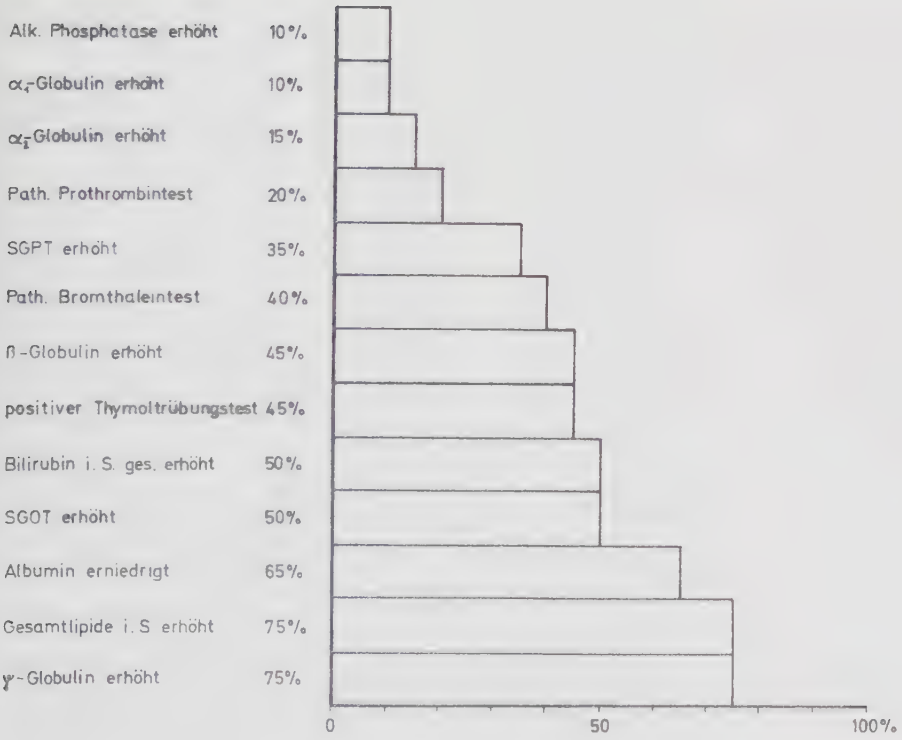
100%= Gesamtzahl an Fettlebern durch endogene Gifte

Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten mit Leberverfettung durch Endokrinopathie



100%= Gesamtzahl an Fettlebern durch Endokrinopathie

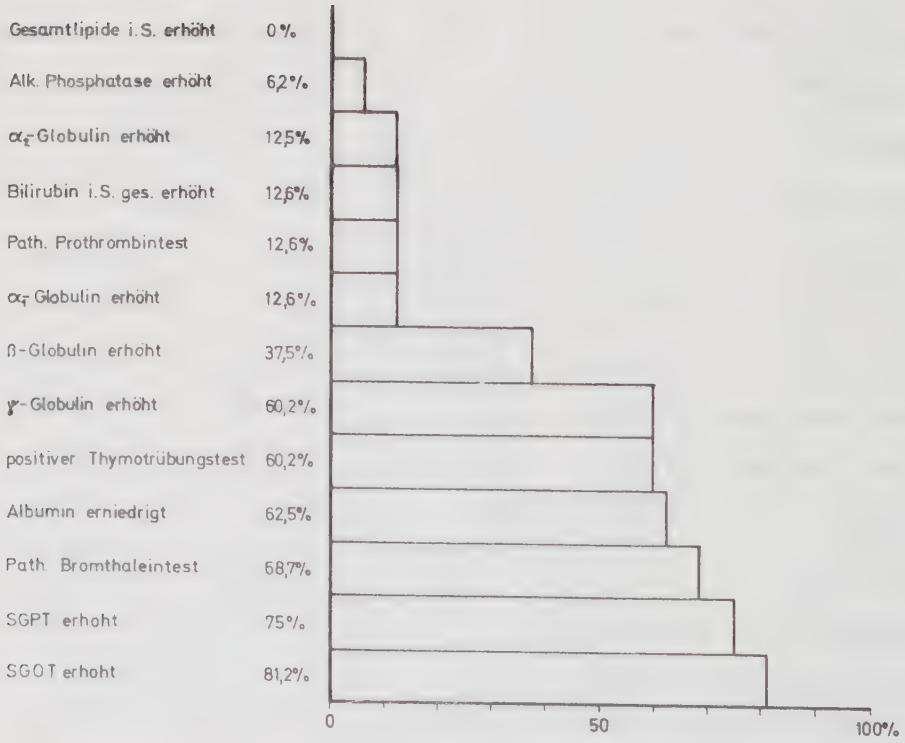
Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten mit Leberverfettung durch essentielle Hyperlipidämie



100 %=
Gesamtzahl an
Fettlebern durch
essentielle Hyperlipidämie

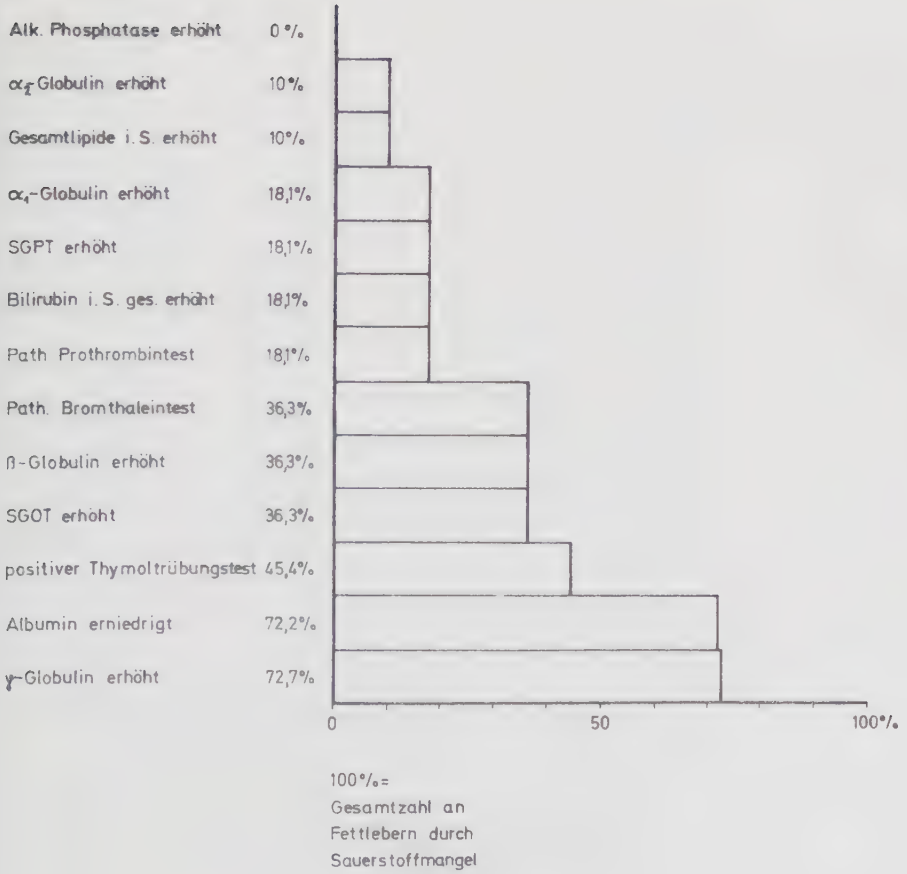
Abb. 13h

Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten mit Leberverfettung nach Cortisonbehandlung



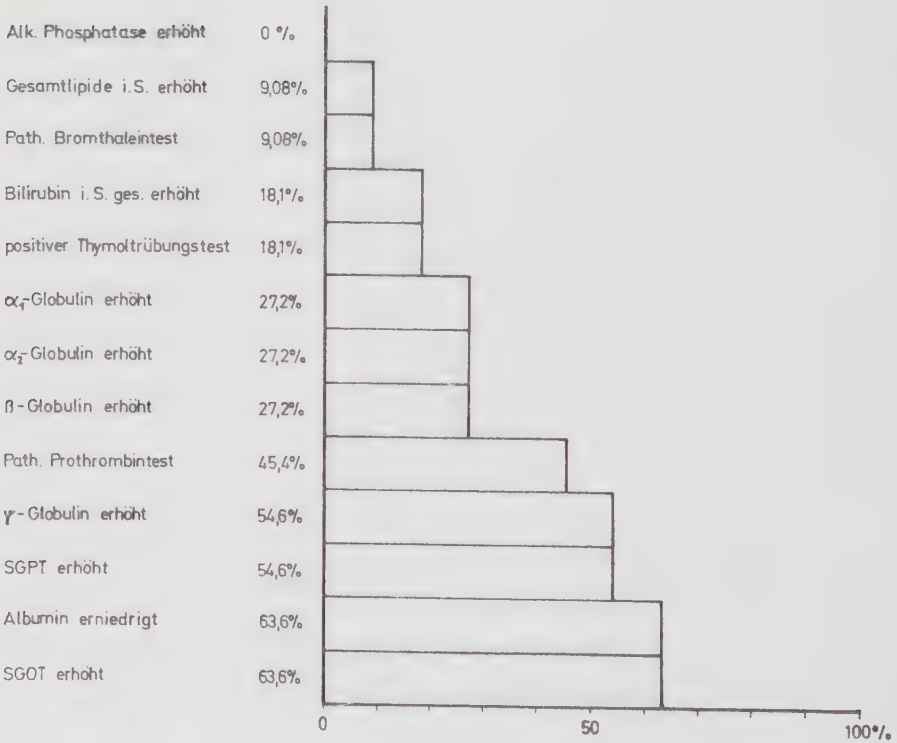
100%= Gesamtzahl an Fettlebern nach Cortisonbehandlung

Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten mit Leberverfettung durch Sauerstoffmangel



100 % =
Gesamtzahl an
Fettlebern durch
Sauerstoffmangel

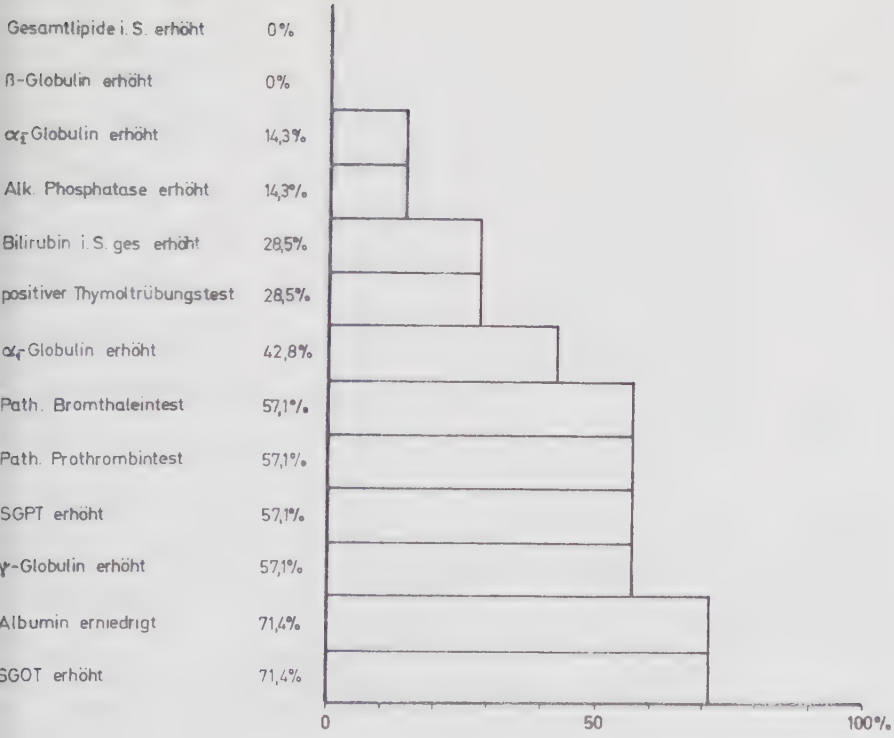
Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten mit Leberverfettung durch exogene Pankreasinsuffizienz



100%= Gesamtzahl an Fettlebern durch exogene Pankreasinsuffizienz

Abb. 13k

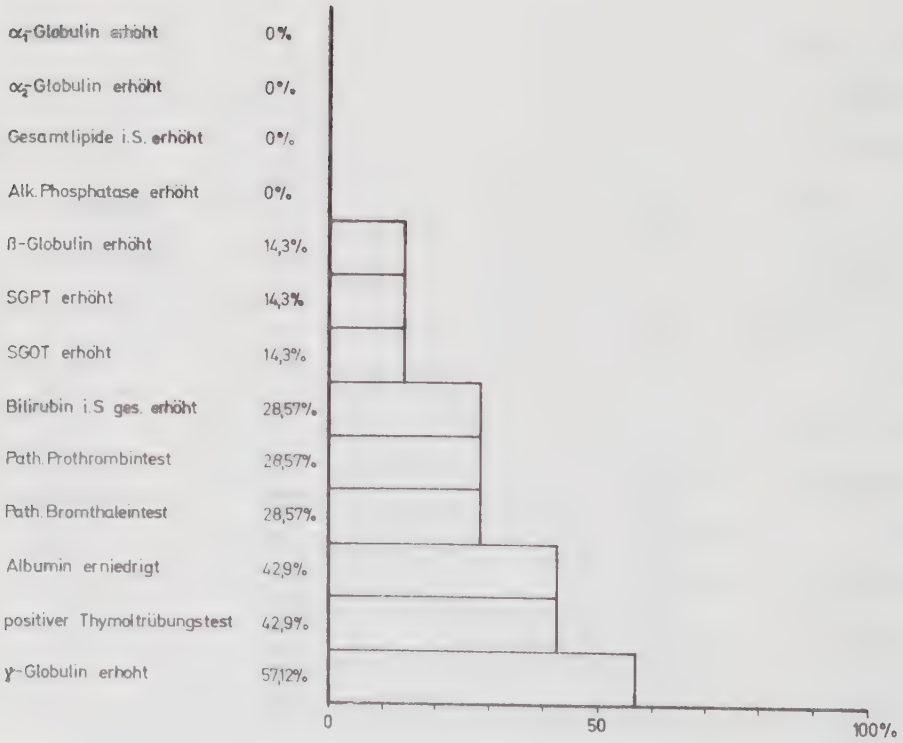
Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten mit Leberverfettung durch Mangelernährung



100%= Gesamtzahl an Fettlebern durch Mangelernährung

Abb. 13 l

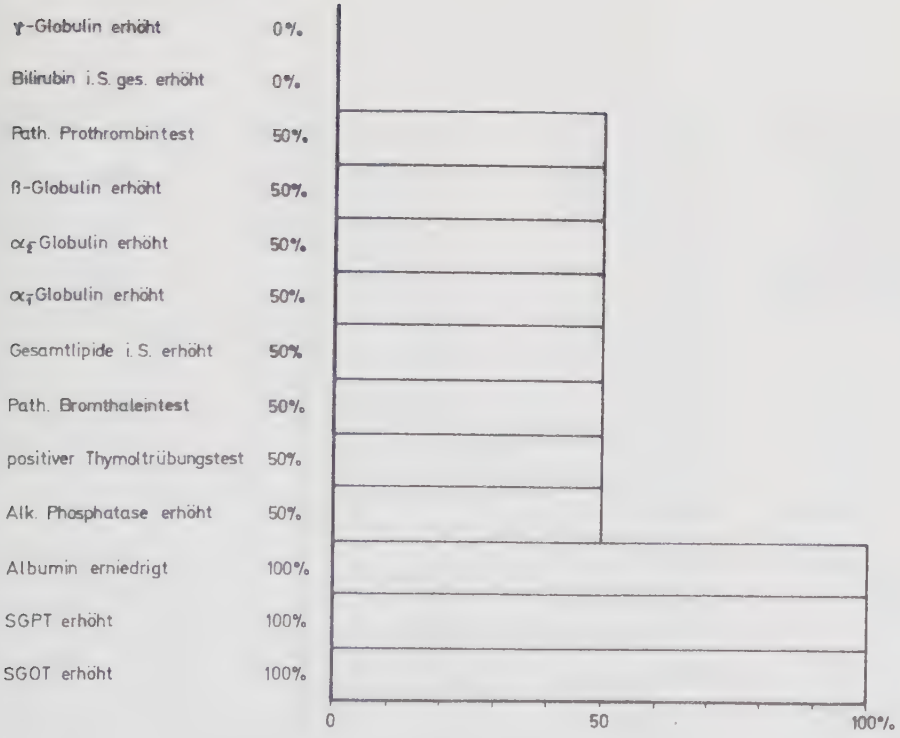
Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten mit Leberverfettung durch exogene Gifte



100% =
Gesamtzahl an
Fettlebern durch
exogene Gifte

Abb. 13m

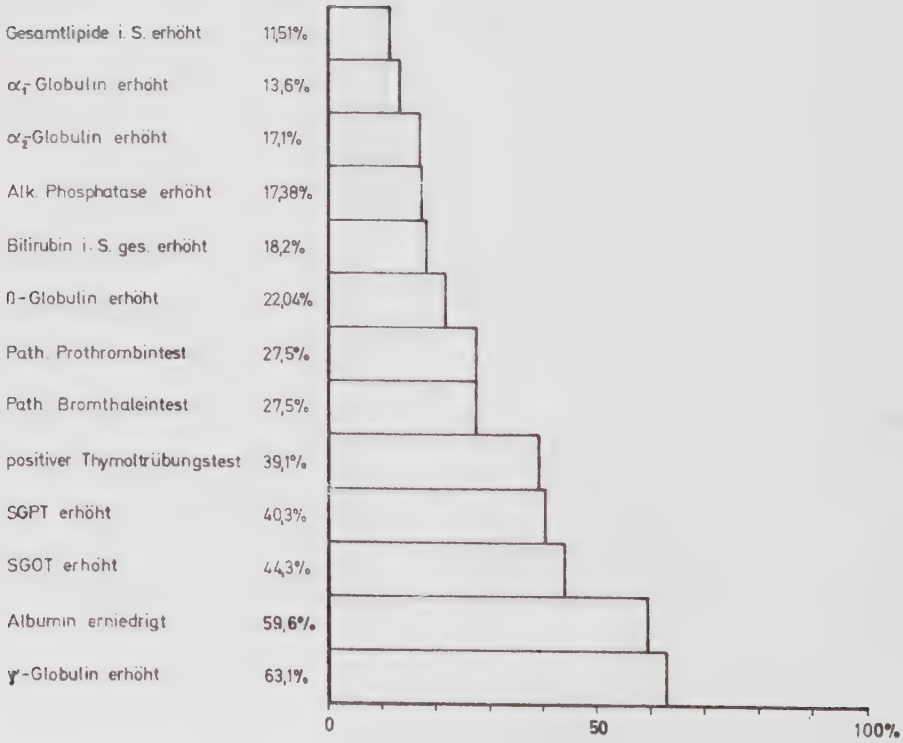
Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten mit Leberverfettung durch Vitaminmangel



100% =
Gesamtzahl an
Fettlebern durch
Vitaminmangel

Abb 14 a

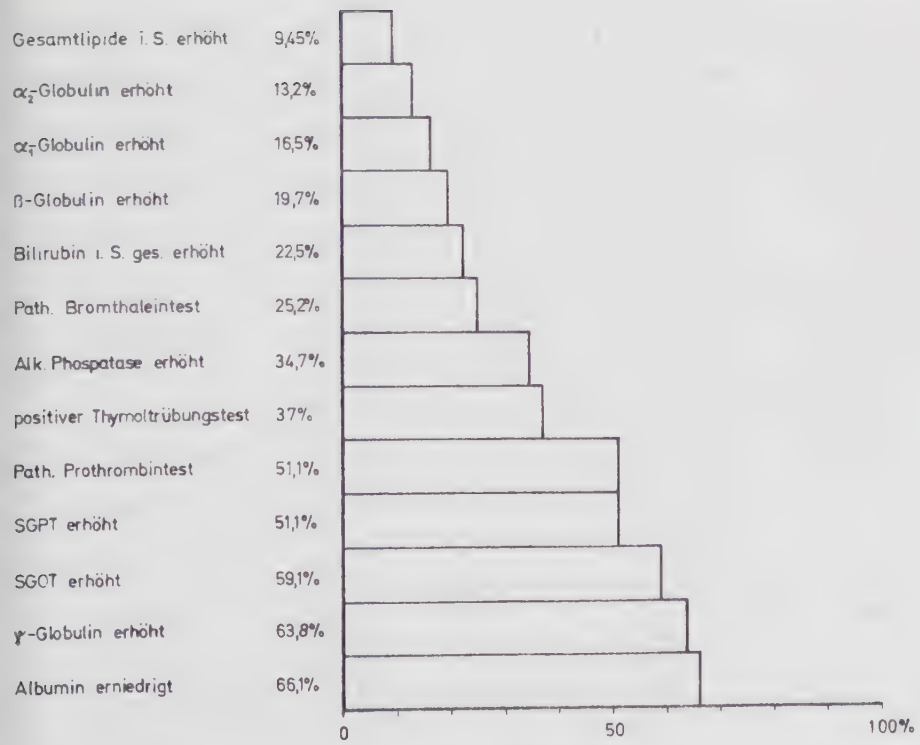
Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten des Leberverfettungsgrades I



100%= Anzahl an Fettlebern

Abb. 14 b

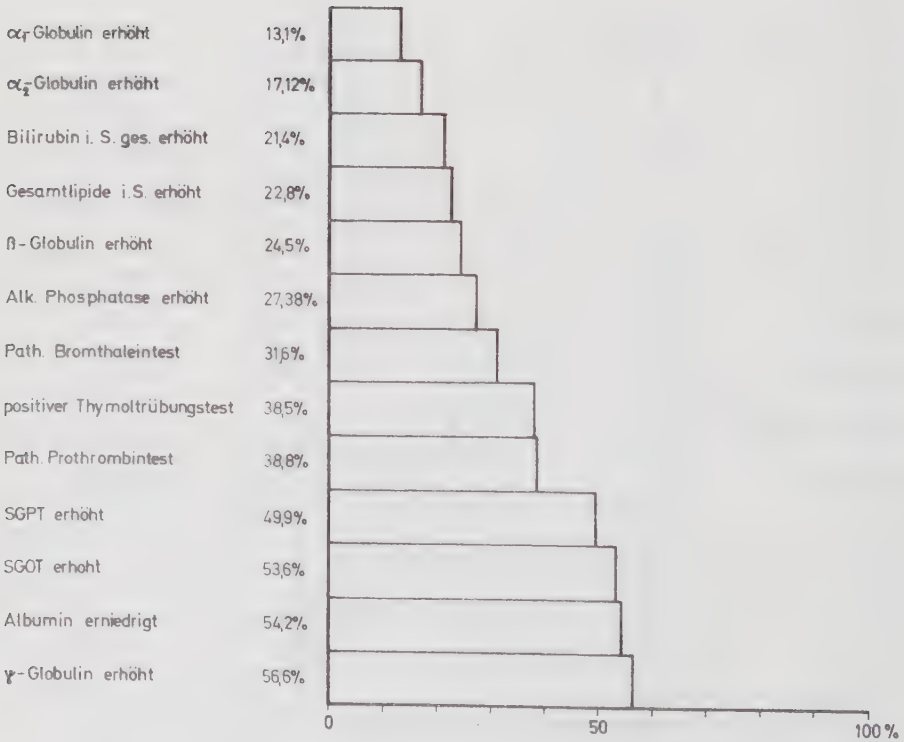
Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten des Leberverfettungsgrades II



100% = Anzahl an Fettlebern

Abb. 14 c

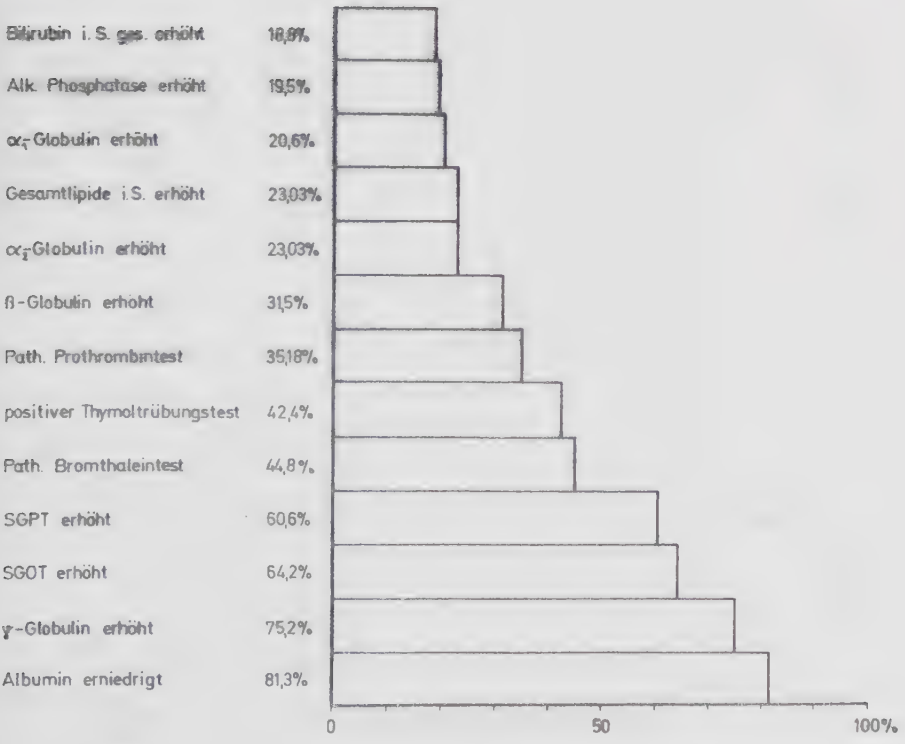
Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten des Leberverfettungsgrades III



100%= Anzahl an Fettlebern

Abb.14 d

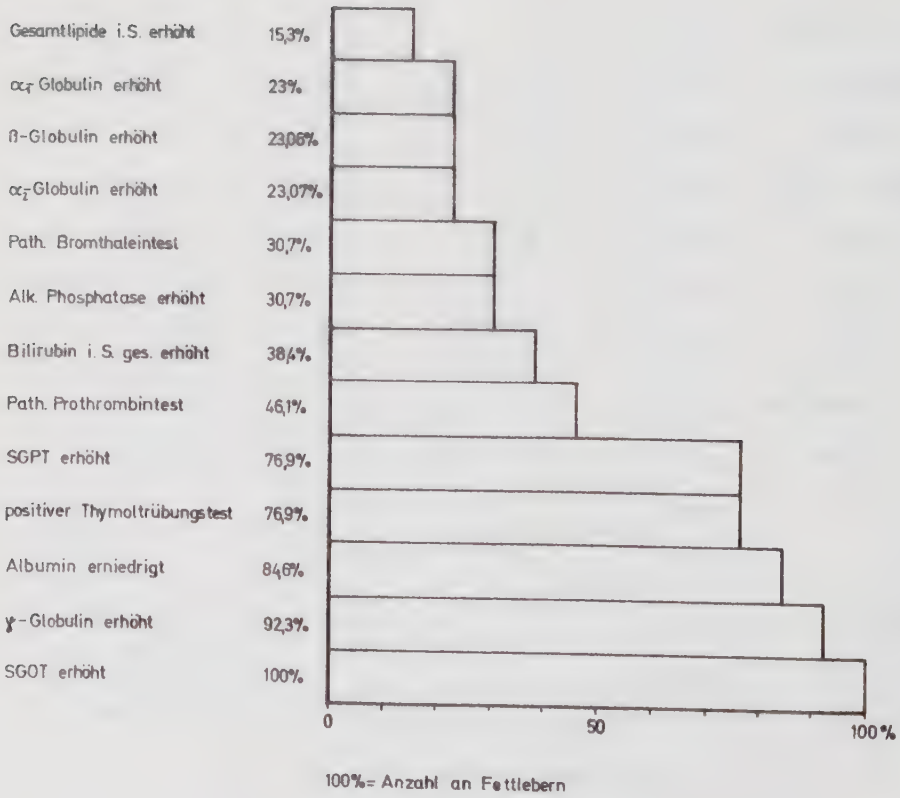
Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten des Leberverfettungsgrades IV



100%= Anzahl an Fettlebern

Abb. 14e

Path. Ausfall von Laboratoriumsproben bei Patienten des Leberverfettungsgrades V



100%= Anzahl an Fettlebern

I. [illegible]

Eine Anhäufung von Fett innerhalb der Leberparenchymzellen stellt wahrscheinlich die häufigste Reaktion der Leber auf Schädigungen überhaupt dar. In einer Auswertung von 3.081 Leberpunktionen, die an der I. Medizinischen Klinik der Universität München während eines Zeitraumes von 5 1/2 Jahren durchgeführt wurden, fand sich bei 1.071 histologischen Proben, d.h. in 34,76 % eine Fettinfiltration der Leberzellen. Fettinfiltration in der Leber wird beim Menschen in Zusammenhang und in Verbindung mit zahlreichen Erkrankungen beobachtet und läßt sich im Tierexperiment durch viele, unterschiedliche Stoffe und Einwirkungen erzielen. Trotz solcher Mannigfaltigkeit und Hetero-[illegible], daß die Fettablagerung fast ausschließlich in Form von Triglyceriden erfolgt. Diese Einheitlichkeit der Reaktion der Leber kann als Ausdruck der zentralen Bedeutung der Leber und der Triglyceride für den Stoffwechsel und den Transport der Fettsäuren im Organismus gewertet werden und läßt für die Pathogenese jeder Art von Fettleber trotz einer Komplexätiologie einheitliche Pathomechanismen vermuten, wobei ursächliche von unterstützenden Faktoren zu unterscheiden sind.

Grundsätzlich ist die Fettleber Ausdruck einer biochemischen Funktionsstörung, wobei die biochemische Funktionsabwandlung als einleitender und primärer Schädigungsmechanismus den mikroskopisch sichtbaren morphologischen Veränderungen unterschiedlich lange vorausgeht. Eine solche biochemische Läsion ist in der Regel Ausdruck einer Beeinträchtigung und damit eines krankhaft gestörten Ablaufes normaler Stoffwechselfunktionen; dies kann durch zahlreiche Vorgänge und Einflüsse verursacht sein: Hereditäre Stoffwechselstörungen, endokrine Funktionsabwandlungen, Umweltbedingungen, Ernährungseinflüsse, Gifteinwirkungen, bestimmte Krankheiten etc. Die grundlegende biochemische Störung ist meist nicht objektivierbar, ist oft maskiert durch andere, den Krankheitsprozeß begleitende Funktionsstörungen.
Grundsätzlich besteht hierbei eine Gleichgewichtsstörung zwischen Zufuhr, Synthesrate, Verwertung und Abtransport der Triglyceride in der Leber.

In vorliegender Studie, die sich auf das Krankengut, vorwiegend der I. Medizinischen Klinik der Universität München stützt und auf einer Untersuchung von 1.071 Leberbiopsiezylinder mit Fettinfiltration beruht, wurden verschiedene histologische, biochemische und

anamnestische Detailkriterien miteinander in Beziehung gebracht und versucht, Entscheidungshilfen für die Diagnose und Beurteilung von Leberzellverfettungen als morphologisches Substrat unterschiedlicher Erkrankungen zu gewinnen. Gleichzeitig sollte auf die diagnostische Wertigkeit einzelner Laborparameter in Beziehung zur Fettleber eingegangen werden. Weiterhin sollte eine Art epidemiologischer Studie zur Häufigkeit und Ätiologie der Fettleber am Krankengut einer Großstadtklinik durchgeführt werden.

Das Ausmaß der Fettinfiltration wurde in 5 Verfettungsgrade eingeteilt, wobei der 5. Grad bereits Leberumbau mit Übergang in Fettcirrhose darstellt. Grad 1 (= 5 bis 10 %ige Verfettung) und Grad 3 (20 - 50 %ige Verfettung) wurden im vorliegenden Punktionsgut mit je 35 % am häufigsten gefunden. Bei insgesamt 423 Fällen = 39,5 % war keine andere, zusätzliche Erkrankung der Leber feststellbar; bei allen übrigen (60 %) fanden sich zusätzlich zur Fettinfiltration andere, definierbare Erkrankungen und Strukturveränderungen der Leber. Neben nicht genau definierbaren Zeichen eines Parenchymschadens (besonders bei Verfettungsgrad 1) fanden sich nächsthäufig Siderose, Lebercirrhose und unspezifische reaktive Hepatitis.
Die Alters- und Geschlechtsverteilung ergibt sowohl insgesamt als auch für die schwersten Veränderungsgrade

einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. bis 60. Lebensjahr.
Als Grundkrankheit in vorliegendem Untersuchungsmaterial steht die alkoholische Steatose an 1. Stelle, gefolgt von Diabetes, Fehl- bzw. Überernährung, Stoffwechselkrankheiten und Steroidtherapie. In der überwiegenden Zahl (454 Patienten) war jedoch keine definierbare Krankheit als mögliche Ursache der Fettleber bekannt.
Die schwersten Veränderungen fanden sich bei chronischem starken Alkoholabusus, nächsthäufig bei schlecht eingestelltem, langdauernden Diabetes mellitus. In einzelnen Fällen hochdosierter und langdauernder Corticosteroidtherapie war eine fast 100 %ige Verfettung der Leber nachweisbar. Bei einer Gegenüberstellung der Beziehung des Verfettungsgrades zur Menge des täglichen Alkoholkonsums ergab sich eine eindeutige direkte Korrelation der Menge des verabfolgten Alkohols zur Schwere der Leberzellverfettung (Abb. 5).

Solange die Verfettung noch nicht zu weit fortgeschritten ist, d.h. bis zum Stadium ausgedehnter Leberzell- [illegible] diffuser [illegible] Er- [illegible] leistung sind die Veränderungen in der Leber noch weitgehend rückbildungsfähig, wie zahlreiche Verlaufsuntersuchungen bestätigen. Dies setzt jedoch frühe Ge-

handlung, dies wiederum frühzeitige Diagnosestellung bedeutet.

Bei der außerordentlich großen biologischen Reserve der Leber ist es verständlich, daß während der Frühstadien einer Fettinfiltration kaum subjektive Gesundheitsstörungen auftreten.

Ein spezifischer Labortest für die Erkennung einer Fettleber existiert nicht. Wenn die Fettvermehrung in der Leber ein Ausmaß erreicht hat, in dem die Funktion der Leber genügend eingeschränkt ist, lassen sich einige Funktionsausfälle bzw. Funktionsminderungen der Leber durch Veränderungen der chemischen Zusammensetzung des peripheren Blutes nachweisen und - durch Integritätsproben - auch das Vorhandensein und das Ausmaß von Leberzellnekrosen "semiquantitativ" erfassen. Sämtliche Laborparameter sind unspezifisch. Durch eine Reaktionskonstellation läßt sich jedoch - bei fortgeschrittenen Stadien - ein charakteristisches Laborprofil erkennen.

Die einzige, allein zuverlässige Nachweismöglichkeit liegt jedoch in der feingeweblichen Untersuchung einer entnommenen Gewebsprobe.

Die physikalische Untersuchung mit Tastbeurteilung der Leber ist in ihrer Ergiebigkeit vom Ausmaß der Fettinfiltration abhängig, jedoch eine sehr zuverlässige Methode.

Die jeweiligen positiven oder negativen Korrelationen der gebräuchlichsten Laborparameter (13 Proben) zur Leberzellverfettung allgemein und zum Schweregrad der Fettinfiltration im besonderen sind in der Abbildungsserie 10 - 14 angegeben (s. dort).
Ganz allgemein waren eine Verminderung der Albumine, eine geringe Transaminasenerhöhung besonders SGOT, eine Vermehrung der γ-Globuline und ein pathologischer Thymoltest sowie ein pathologischer Ausfall der Bromthaleinretention die häufigsten pathologischen Laborparameter. Beim Verfettungsgrad 5 waren Erhöhungen von SGOT, Albuminverminderung und γ-Globulinvermehrung konstanteste Hinweiszeichen. Diese 3 Laborparameter zeigten auch bei den übrigen Schweregraden am konstantesten einen pathologischen Abfall. Bilirubinerhöhung war nur in 1/5 bis 1/3 der Fälle nachweisbar jedoch in eindeutiger Korrelation zur Schwere der Leberzellverfettung (Abb. 14 a - e).
Auch bei vergleichender Gegenüberstellung der pathologischen Laborparameter zu den einzelnen Ursachen der Fettleber waren die vorgenannten 3 Reaktionen zuverlässigste Hinweiszeichen. Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse verdienen diese 3 Laborparameter bei der Diagnose der Leberzellverfettung und der Fettleber vorrangige Beachtung. Anstieg von SGOT, weniger von SGPT, ging im untersuchten Funktionsmaterial dem

Ausmaß der Leberzellnekrosen parallel. Bekanntlich lassen sich Leberzellverfettung neben der Schwere der Einzelzellverfettung auch durch die Verteilung in der Gesamtleber einteilen: Einzelzellverfettung, umschriebene Verfettung, diffuse generalisierte Leberzellverfettung.

Eine Vermehrung der Blutfette war lediglich bei essentieller Hyperlipidämie, Diabetes, Myxödem, Cholestasen und Überernährung diagnostisch brauchbar. Sie korrelierte jedoch nicht mit dem Verfettungsgrad der Leber. Bei allen übrigen Verfettungsursachen waren die Blutfette normal. Eine ätiologische Diagnostik ist somit aus den Laborparametern - mit Ausnahme primärer und sekundärer Störungen des Fettstoffwechsels, einschließlich schlecht eingestelltem Diabetes, - nicht möglich.

Zusammenfassend läßt sich aus vorliegender Studie zwar der Wert einzelner Laborparameter für die Diagnose einer Funktionsstörung oder einer Integritätsstörung der Leber belegen, nicht jedoch ein Rückschluß auf das histologische Substrat mit Sicherheit gewinnen. Die vorgenannte Reaktionskonstellation kann jedoch in Verbindung mit einer bekannten Anamnese zumindest die Verdachtsdiagnose bestärken, andersartige Erkrankungen der Leber ausschließen und vor allem die Verlaufstendenz

eines Krankheitsprozesses beurteilen helfen.
Ganz allgemein belegt die Studie die große klinische Bedeutung der Fettleber und der Leberzellverfettung. Gleichzeitig trägt die Erkenntnis der Notwendigkeit zur Biopsie als sicherste Nachweismethodik und in den Frühstadien der Verfettung als einziger Nachweismethode zur heutigen Renaissance der Morphologie und klinischen Pathologie bei.

IV LITERATURVERZEICHNIS

1. ADDISON, T.: Fatty liver
Guy's Hosp. Rep. 1 476 (1836)

2. ALPERS, D., K. ISSELBACHER: Fatty liver in biochemical and clinical aspects.
in: Diseases of the liver S. 672, edited by Leon Schiff, M.P. Ph. D. 3th Edition I.B. Lippincott Company Philadelphia-Toronto 1969

3. ASHBURN, L.C., K.M. ENDICOTT, F.S. DAFT und R.D. LILLIE:
Amer. J. Path. 23, 159 (1947)

4. BAIER, H., B. KNICK, A. v. D. EMDEN und J. RUCKS: Fettleber, Fettsucht und latenter Diabetes.
Med. Welt 35/36, 1813 (1964)

5. BAKER, J.R.: Quart. J. Microsc. Sc. 84, 73 (1942)

6. BALLARD, H., BERNSTEIN, M., FARRAR, J.T.: Fatty liver presenting as obstructive jaundice.
Amer. J. Med. 30: 196, 1961

7. BARNES, E.W., N.J., COOKE, A.J., KING und PARSMORE, R.:
Observations on the metabolism of the alcohol in man.
Brit. J. Nutr. 19: 485, 1965

8. BECKMANN, K.: Die Fettleber im Handbuch der inn. Medizin
Band III/2
Springer Verlag Göttingen

9. BERG, G., H.A. FÖRDERREUTHER: Über die Häufigkeit post-dystrophischer Leberschädigungen bei Heimkehrern.
Ärztl. Wschr. 14, 303 (1959)

10. BERINGER, A., J. HRABAL, K. IRSIGLER und THALER: Der Einfluß von Tolbutamid auf die diabetische Fettleber.
Dtsch. med. Wschr. 92, 2388 (1967)

11. BEST, C.H., W.S. HARTCROFT, C.C. LUCAS, J.H. RIDOUT: Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline.
Brit. med. I. II, 1001 (1949)

12. BLOOMFIELD, D.K., K. BLOCK: The formation of ^{9}- unfatty acides.
J. Biol. Chem., 235:337, 1960

13. BÖHLE, E., W. ERB, W. SIEDE: Alkohol und Fettleber.
Internist, Heft 6, 247 (1968)

14. BRAYDON, H., R. GORDON jr.: Aspects of fatty liver.
J. clin. Invest. 37, 574 (1958)

15. BRODIE, B.B., R.P. MAICKEL: Role of the Sympathic nervous system in druginduced fatty liver.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 104:1049, 1963

16. BRODY, T.M., D.N. CALVERT: Release of catechol amines from the adrenal medulla by CCL_4
Amer. J. Phys. 198, 682 (1960)

17. BROICHER, H., A. HEYMER, W.K. LELBACH, G. HERMANNS: in: 2. Weltkongreß Gastroenterologie 1962, Bd III, hrsg. von L. Demelius und H. Popper (Basel 1963)

18. BRÜHL, W.: Zur Pathogenese der Fettleber.
Med. Welt 27, 1526 (1965)

19. BÜCHNER, F.: Spezielle Pathologie 2. Auflage
Verl. Urban u. Schwarzenberg, München

20. CAIN, H.: Über die Fettleber in morphologischer Sicht.
aus: Fettleber Pallas Verlag Lochheim bei München

21. CARLSON, L.A., P.R. BALLY: Inhibition of lipid mobilization im adipose tissue.
Handbook of physiology
vol. 5, p. 557
(Am. phys. soc. Washington D.C.)
Baltimore, Williams + Wilkins 1965

22. CAROLI, J., P. MYIGUET, P. RICORDEAU: Verh. dtsch. Ges. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
20. Tagung Kassel 1959
Gastroenterologia (Basel)
Suppl. 95 (1961) 94

23. CAROLI, J., P. MAINGUET, P. RICORDEAU, A. TOURRES: Cirrhose alcoolique et nutritionelle.
Sem. Hop. Paris, 9. 191 (1959)

24. CHVOSTEK F.: Wien. klin. Wschr. 35, 381 (1922)

25. CLARK, B.B., R.W. MORRISEY: Amer. I. physiol.
123, 37 (1938)

26. CONNOR, C.C.: Amer. J. Path. 14, 347 (1938)

27. COOK, G.C., M.S.R. HUTT: The liver after kwashiorkor.
Brit. Med. J. 3:454, 1967

28. CORNWELL, D.G., F.A. KRIGER, G.J. HAMWI, J.B. BROWNS:
Pathogenesis of fatty liver.
Metabolism 11, 840 (1962)

29. CREUZFELD, W., K. WILLE, H. KAUP:
Fettleber
Dtsch. med. Wschr.
87, 2189 (1962)

30. DADDI, L.: Arch. ital. Biol.
26, 142 (1896)

31. DARNIS, F.: Die Fettleber und ihr Zusammenhang mit der Lebercirrhose.
Med. Welt 42, 2236 (1962)

32. DAVIDSON, C.S., H. POPPER: Cirrhose in alcoholics.
Amer. J. Med.
17, 193 (1959)

33. DECKER, J.: Dtsch. med Wschr.
10, 2254 (1962)

34. DEVLIN, T.M., B. BEDELL: J. biol. chem.
[illegible] (1960)

35. DIBLE, J.H.: Brit. med. J.
[illegible] (1961)

36. DITTRICH, H., E. SEIFERT: Zum Problem der Steatose
Wiener klin. Wschr.
12, 215 (1963)

37. DITTRICH, H., E. SEIFERT: Klinik und diagnostische Probleme der Fettleber.
Zeitschrift für Gastroenterologie
2, 123 (1964)

38. DITTRICH, H., E. SEIFERT: Zur klinischen Diagnose der Fettleber.
Wiener Zeitschrift für inn. Medizin
Heft 8, 43. Jahrgang (1962)

39. DITTRICH, H., E. SEIFERT: Zur Ätiologie und Prognose der Fettleber.
Schweiz. med. Wschr. 28, 991 (1963)

40. DITTRICH, H., E. SEIFERT: Klinik der Fettleber.
Münch. med. Wschr.
107, 2055 (1965)

41. DITTRICH, H., E. SEIFERT, E. PUFFER: Leberveränderungen bei Magenreserzierten.
Münch. med. Wschr.
103, 496 (1961)

42. DÖLLE, W., G.A. MARTINI: Acta hepato-splenologica
6 (1959) 225

43. DUNCAN, C.H., M. BEST, A. DESPOPOULOS: Inhibition of hepatic secretion of triglycerides by clorphenoxyyisobutyrate.
(CPIB) (Abstr.), Circulation 30:
Suppl. 3, 1964

44. EGER, W.: aus: Ärztl. Sammelblätter
1 (1961) 50

45. ENGELBERT, H.: Heparin lipemia clearing reaction and fat transport in man.
Amer. J. Clin. Nutr. 9 : 21,

46. FAHR, H.E.: Verh. dtsch. path. Ges.
13, 162 (1909)

47. FARBER, E.: On the pathogenesis of fatty liver.
Gastroenterology, 50 : 137, 1966

[illegible]. FARBER, E., K.H. SCHULL, S. VILLA-TREVINO, B. LOMBARDI, M. THOMAS: Biochemical pathology of acute hepatic adenosine - triphosphate deficiency
Nature 203 : 34, 1969

49. FEIGELSON, E.B., W.W. PFAF, A. KARMEN, D. STEINBERG: The role of plasma free fatty acides in development of fatty liver.
J. Clin. Invest. 40 : 2171, 1961

50. FELTS, J.M., P.A. MAYES: Lack of uptake and oxidation of chylomicron triglycerides to carbon dioxide and ketone bodies by the perfused fat liver.
Nature 206 : 195, 1965

5[illegible]. FISCHER, R.: Zur Diagnose der Fettleber.
Klinik und Forschung
Berl. Med. Heft 19, 1965 S. 707

[illegible]. FITCH, W.M., I.L. CHAIKOFF: I. biol. Chem.
[illegible]5, [illegible] ([illegible])

[illegible]. GOODMAN, D.S.: J. clin. Invest.
[illegible], [illegible] ([illegible])

[illegible]. GOULD, R.G., E.A. SWYRYD, B.J. COAN, D.R. AVY: Effects of chlophenoxy isobutyrate on liver composition and triglyceride synthesis.
J. Atheroscl. Res. 6, 555, 1966

55. GREEN, D.E., F.L. CRANE: in: Proc. of the Int. Symp.
on Enzyme Chemistry
Tokio 1956
Maruzen, p. 275

56. GREEN, J., S. MISTILIS, L. SCHIFF: Acute alcoholic
hepatitis:
a clinical study of 50 cases
Arch. Int. Med.
112 : 67, 1963

57. GROMOTKA, R.: Über die Leberschädigungen bei allg.
Ateriosklerose
Akta hepato - splenol.
9, 409 (1962)

58. GROS, H.E. MÜLLER: Ätiologie und klinische Befunde der
Fettleber.
in Klinik und Praxis
Med. Klinik 60 (1965) Nr. 4

59. GROS, H.G. HENNEMANN: Leberbioptische Befunde bei ehe-
maligen Dystrophikern
Med. Klinik 54, 1007 (1959)

60. HANDLER, P., J.N. DUBIN: The significance of fatty
infiltration development of hepatic
cirrhosis due to choline definiency.
J. Nutr. 31 : 141, 1946

61. HANF-DRESSLER, K.: Münchner medizin. Wschr.
2, 1376 (1963)

62. HARTMANN, F.: aus Kongreßinformationen:
II. Weltkongreß für
Gastroenterologie München (1961)
S. 19

63. HARTMANN, F., N. FLECK: Klin. Wochenschrift
1952 S, 652

64. HARTMANN, F.: aus Fortschritte der Gastroentero-
logie S. 116
von Egmont Wildhirt
Urban-Schwarzenberg Verlag
München 1960

65. HARTMANN, F.: Vortrag Lebersymposium
Vulpera 1962
Acta Hepato-splenol. 10,3 (1963)

66. HARTMANN, F.: Zur Entstehung der Fettleber.
aus: Fettstoffwechsel 3
Fettleber
Pallas Verlag, Lochham b. München

67. HARTROFT, W.S.: Experimental reproduction
of human hepatic disease
in Popper H. and Schaffner F.
Progress in Liver Disease
vol. 1, p. 63, New-York
Grunde & Stratton 1961

68. HAVEL, R.J., J.R. FELTS, CH.M. van DUYNE:
J. Lipid. Res.
3, 297 (1962)

69. HIMSWORTH, H.P., L.E. GLYNN:
clin. sci. 5 (1944) 93

70. HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1950

71. HOLLOWAY, P.W., R. PELUFFO, S.J. WAKIL:
On the biosynthesis of dienoic fatty acids by animal tissues.
Biochem. biophys. Res. Commun.
12 : 300, 1963

72. HOLZER, H., S. SCHNEIDER: Klin. Wschr.
33, 1006 (1955)

73. HORNING, M.G., E.A. WILLIAMS, H.M. MALING, B.B. BRODIE:
Depot fat source of increased liver glycerides after enthanol.
Biochem biophys. Res. Commun.
3, 635 (1960)

74. HYAMS, D.E., E.B. TAFT, G.D. DRUMMEY, K.I. ISSELBACHER:
The prevention of fatty liver by administration of adenosine triphosphate.
Lab. Invest. 16 : 604, 1967

75. ISSELBACHER, K.J., N.J. GREENBERGER:
Metabolic effects of alcohol on the liver.
New Engl. J. Med. 1964
270 : 351-356, 402 -410

77. JOSLIN, E.P.: The treatment of diabetes mellitus.
8th Edition, Philadelphiy 1947

77. KALK, H.: Über die Fettleber
Münch. med. Wschr.
23, 1141 (1965)

78. KALK, H.: Über die Fettleber des Menschen mit bes. Berücksichtigung des Diabetes.
Schweiz. med. Wschr.
43, 1119 (1959)

79. KALK, H.: Über die Beziehungen zwischen Fettleber und Diabetes.
Dtsch. med. Wschr.
84, 1898 (1959)

80. KALK, H.: Die Beziehung zwischen Fettleber und Diabetes.
Dtsch. med. Wschr. 5, 81, 1960

81. KALK, H.: Fettleber und Diabetes.
Ärztl. Praxis
S. 784 (1967)

82. KALK, H.: Panelciscussion
II. Weltkongreß f. Gastroenterologie
München 1962

83. KALK, H., E. WILDHIRT: Die Krankheiten der Leber.
in:Klinik der Gegenwart
Band 7, S. 416
Verlag Urban-Schwarzenberg, 1956

84. KALK, H.: Leberfunktionsproben und bioptischer Befund.
Gastroenterologie S. 355 (1955)

85. KALTENBACH, T., W. EGER: ACTA histochem. (Jena) 25, 329 (1966)

86. KARLSON, P.: Lehrbuch der Biochemie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964

87. KINZLMAIER, H., H. RANFT: Zur Ätiologie, Klinik und Therapie der Fettleber.
Mat. Med. Nordmark (1964) S. 283

88. KINZLMAIER, H., H. RANFT: Ätiologische Faktoren und klinische Befunde bei Leberverfettung.
Zeitschrift f. Gastroenterologie 1 (1963) 227 - 235

89. KLATSKIN, G., W.A. KREHL, H.C. CONN: The effect of alcohol on the choline requirement I and II.
Changes in the rat's liver following prolonged ingestion of alcohol.
J. Exp. Med. 100 : 613 - 614, (1954)
615 - 627

90. KLATSKIN, G.: Alcohol and its relation to liver damage.
Gastroenterology 41, 443 (1961)

91. KNICK, B: Aktuelle Probleme der Fettleber.
Dtsch. Med. J. 10 (1960) S. 389

92. KREMER, G.: Klin. Wochenschrift 46, 169 (1968)

93. KREMER, G., E. KÖSSLING, K. LANGE, VIKTOR und MAIN: Bestimmung des Fettgehaltes in der Leber. Dtsch. med. Wschr. 2/160 (1969)

94. LAPP, H.: Morphologie der Fettleber. Medizin und Ernährung Ärztl. Monatsschrift Heft 3, S. 49 - 53 (1964)

95. LEEVY, C.M.: Fatty liver: A study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and a review of the literature. Medicine 41 : 249, 1962

96. LEEVY, C.M.: Diabetes mellitus and liver dysfunction Amer. J. Med. 8 : 290 (1950)

97. LELBACH, W.K.: Dtsch. med. Wschr. 92, 233 (1967)

98. LIEBER, C.S., R. SCHMID: The effect of ethanol on fatty acid metabolism; stimulation of hepatic fatty acid synthesis in vitro. J. clin. Invest. 40 : 394, 1961

99. LIEBER, C.S., N. SPRITZ: Effects of prolonged ethanol intake in man: role of dietary, adipose and endogenously synthesized fatty acids in the pathogenesis of the alcoholic fatty liver. J. clin. Invest. 45 : 1400, 1966

100. LIEBER, C.S., C.M. LEEVY, S.W. STEIN, W.S. GEORGE, G.R. CHERRICK, W.H. ABELMANN, C.S. DAVIDSON:
Effects of ethanol on plasma free fatty acids in man.
J. Lab. clin. Med. 59 : 826, 1962

101. LIEBER, C.S.: Metabolic derangement induceed by alcohol.
Ann. Rev. Med. 18 : 35 - 59 (1967)

102. LIEBER, C.S., D.P. JONES, L.M. de CARLI:
Effects of prolonged ethanol intake: production of fatty liver despite adequate diets.
J. clin. Invest. 44 : 1009, 1965

103. LIEBER, C.S., A. LEFEVRE, N. SPRITZ, L. FEINMANN, L.M. de CARLI: Difference in hepatic metabolism of long and medium chain fatty acids.
J. clin. Invest.
46 : 1451, 1967

104. LOMBARDI, B.: Considerations on the pathogenesis of fatty liver.
Lab. Invest. 15 : 1, 1966

105. LORENZ, S.: Zbl. allg. path. Anatomie
92, 487 (1954)

106. LYNEN, F.: Aufbau der Fettsäuren in der Zelle
Naturwissenschaftliche Rundschau
6, 231 - 239 (1967)

107. MALMENDIER, CL. L.: J. Clin. Invest. 41, 185 (1961)

108. MARKOFF-KAISER: Krankheiten der Leber und Gallenwege.
in: der Praxis S. 139
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1962)

109. MARTINI, C.A., W. DÖLLE: Krankheitsbilder bei Leberschädigung durch Alkohol.
Dtsch. med. Wschr. Nr. 18 (1965) S.793

110. MEIER-RUGE, W., P. EBERT: Die Verfettungsform der menschlichen Leber und ihre Ätiologie.
Verh. Dtsch. Ges. Path.
46. Tg. 220-222 (1962)

111. NEUMAYR, A.: Die Bedeutung des chron. Alkoholgenusses für die inn. Med.
Wien. Zeitschr. Med. 40, 99 (1959)

112. OLIVECRONA, TH., E.P. GEORGE, B. BORGESTRÖM:
Fed. Proc. 20, 928 (1961)

113. OLIVECRONA, TH.: J. Lipid. Res. 3, 439, 1962

114. OLIVECRONA, TH.: P. BELFRAGE: Mechanism for removal of chyle triglyceride from the circulating blood asstudied with (^{14}C) glycerol and (^{3}H) palmitic acid labelled chyle.
Biophys. Acta 98 : 81, 1965

115. PERMAN, E.S.: Acta physiol. scand.
51, 68 (1961)

116. PEQUIGNOT, G.: Münch. med. Wschr. 103, 1464 (1961)

117. PHILIPPS, G.B., C.S. DAVIDSON: Acute hepatic insufficiency of the chronic alcoholic.
Arch. Int. Med. 94 : 585, 1954

118. PÖTTGEN, WOLFGANG: Die Fettleber.
Med. Welt S. 962 (1961)

119. POLI, E. G. RATTI: Biochem. J. 166, 321 (1950)

120. POPPER, H., F. SCHAFFNER: Die Leberverfettung in: Die Leber. Struktur und Funktion S. 278 Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960

121. POPPER, H., P.B. SZANTO: Mt. Sinai Hosp. J. 24, 1121 (1957)

122. POPPER, H., P.B. SZANTO, H. ELIAS: Gastrenterology 28, 183 (1955)

123. POPPER, H., F. SCHAFFNER: J. Amer. med. Ass. 169, 1447 (1959)

124. QUARFORDT, S.H., D.S. GOODMAN: Metabolism of doubly-labelled chylomicron cholesteryl esters in rat. J. Lipid. Res. 8 : 264, 1967

125. RABEN, M.S.: Regulation of fatty acid release with particular reference to pituitary factors, in Adipose Tissue Handbook of Physiology, vol. 5, p. 331 (Amer. Phys. Soc. Washington D.C.) Baltimore Williams & Wilkins 1965

126. RANDIG, K.: Dtsch. med. J. 16, 105 (1965)

127. RAPPAPORT, A.M.: Klin. Wschr. 38 (1960) 561

128. REES, K.R., V.L. SHOTLANDER: Brit. J. exp. Path. 45, 364 (1964)

129. REBOUCAS, G., K.J. ISSELBACHER: Studies on pathogenesis of ethanol - induceed fatty liver. I. Synthesis and oxidation of fatty acids by liver. J. Clin. Invest. 40, 1355 (1961)

130. RECKNAGEL, R.O.: Carbon tetrachloride hepatotoxicity. Pharmacol. Rev. 19 : 145 - 208, 1967

131. ROBBERS, H., K. RÜMELIN: Fettleber - Cirrhose. Acta hepat. (Hamburg) 3 (1955) 102

132. ROBINSON, D.S., J.E. FRENCH: Heparin, the clearing factor lipase and fat transport. Pharm. Rev. 12 : 241, 1960

133. ROBBINS, S., A.W. TUCKER jr.: New England J. Med. 213 (1944) 865

134. RÖWE, K., G. TRESER: Die Fettleber. Mat. Med. Nordmark 14, 45 (1960)

135. ROHEIM, P.S., L. MILLER, H.A. EDER: The formation of plasma lipoproteins from apoprotein in plasma. J. Biol. chem. 240 : 2994, 1965

136. ROHEIM, P.S., S. SWITZER, A. EDER: Alterations of lipoprotein metabolism in orotic acid-induceed fatty liver. Lab. Invest. 15 : 21, 1966

137. ROKITANSKY, C.A.: Band 20, 577 (1839) Wien Med. Jahrbücher des kais.-königl. österr. Staates.

138. RUBIN, E., C.S. LIEBER: Early fine structural changes in the human liver induceed by alcohol. Gastroenterology 52 : 1, 1967

139. SCHAFFNER, F.: Paneldiscussion II. Weltkongreß f. Gastroenterologie München 1962

140. SCHAFFNER, F.: Med. Klinik 57, 857 (1962)

141. SCHEIG, ROBERT: Disorders of triglyceride metabolism
S. 34 in: Duncan's Diseases of metabolism genetics and Metabolism.
Edited by Philip K. Bondy, M.D.
W.B. Saunders Company
Philadelphia - London - Toronto 1969

142. SCHEIG, R., K.J. ISSELBACHER: Pathogenesis of ethanol-induceed fatty liver: III.
In vivo and in vitro effects of ethanol on hepatic fatty acid metabolism in rat.
J. Lipid. Res. 6 : 269-277, 1965

143. SCHMITT, H.J.: Diagnostik der Fettleber.
Zeitschrift für Gastroenterologie
5 (1967) 304 - 305

144. SCHÖN, H., U. KRAUSE, K. ELSTER: Klin. Wschr.
S. 743 (1963)

145. SEAKINS, A., D.F. ROBINSON: Changes associated with the production of fatty liver by white posphor and by ethanol in the rat.
Bioch. J. 1964, 92 : 308 - 312

146. SHAPIRO, B.: Lipid. metabolism.
Ann. Rev. Biochem. 36 : 247, 1967

147. SHAPIRO, B., SCHEIG R., J.H. MENDELSON, K.J. ISSELBACHER: Effect of prolonged ethanol ingestion on the transport and metabolism of lipids in man.
New Engl. J. Med. 272 : 610, 1965

148. SHAPIRO, R.H., DRUMMEY, G.D., K.J. ISSELBACHER: Studies on pathogenesis of ethanol induceed fatty liver II. Effect of ethanol on palmitate -1-C-^{14} metabolism by isolated perfused rat liver. J. clin. Invest. 43, 1338-1347, 1964

149. SHERLOCK, S.: Krankheiten der Leber u. Gallenwege. Übersetzt: von J. Eisenburg S. 373 Lehmanns Verlag

150. SIEDE, W.: Die Fettleber. Monatskurse für die ärztl. Fortbildung. 11, 584 (1962)

151. SIEDE, W.: Tagung der Saarl.-Pfälz. Ges. Inn. Med. 1965

152. SIEDE, W.: Die Fettleber (S. 23). aus Almanach der Leber-Galle- und Pankreaskrankheiten (1963)

153. SIEDE, W., H. SCHNEIDER: Leitfaden u. Atlas der Laparoskopie.

154. SINAPIUS, V.: Fein disperse Fette der Leber. Verh. Dtsch. Ges. Path. 45. Tagung 297 (1961)

155. SIPERSTEIN, M.D.: Amer. J. Med. 26, 685 (1959)

156. SMUCKLER, E.A., O.A. ISEN, E.P. BENDITT: An intracellular defect in protein synthesis induceed by carbon tetrachloride. J. Exp. Med. 116 : 55, 1962

157. SMUCKLER, E.A., E.P. BENDITT: Studies on carbon tetrachloride intoxication III.
A subcellular defect in protein synthesis.
Biochemistry 4 : 671, 1965

158. SPITZER, J.J., W.J. Mc ELROY jr.: Some hormonal effects on uptake of free fatty acids by the liver.
Amer. J. Physiol. 199 : 876, 1960

159. STANDERFER, S.G., P. HANDLER: Fatty liver induceed by orotic acid feeting.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.
90 : 270, 1955

160. STEIN, Y., B. SHAPIRO: Uptake and metabolism of triglycerides by the rat liver.
J. Lipid. Res. 1 : 326, 1960

161. STEINBERG, D., M. VAUGHAN: Release of free fatty acids from adipose tissue in vitro in relation to rats of triglyceride synthesis and degradation in Adipose. Tissue, Handbook of Physiology, vol. 5, p. 335 (Amer. Physiol. Soc. Washington, D.C.) Baltimore, Williams & Wilkins,1965

162. STROHMEYER, G.: Metabolisch bedingte Lebererkrankungen.
Therapiewoche Heft 20 (1968) S. 856

163. TEPPERMAN, H.M., J. TEPPERMAN: Diabetes 7, 478 (1958)

164. TEPPERMAN, H.M., J. TEPPERMAN: Amer. J. Physiol.
193, 55 (1958)

165. TISZAI, J. KOVACS, K. KOVACS:
Z. ges. inn. Med. 15 (1960) 1010

166. THALER, H.: Probleme der Fettleber.
Dtsch. med. Wschr. 71, 733 (1966)

167. THALER, H.: aus: 20. Tagung Dtsch. Ges.
Verd. und Stoffw.
Krh. Kassel 1959

168. THALER, H.: Die Fettleber, ihre Ursachen und Begleitkrankheiten.
Dtsch. Med. 20, 1049 (1962)

169. THALER, H.: Klinik u. Therapie der Fettleber.
Wien. klin. Wschr. 26, S. 513 (1963)

170. THALER, H.: Die Fettleber und ihre pathogenetische Beziehung zur Lebercirrhose.
Virchows Arch. path. Anat. 335 (1962)180

171. THALER, H.: Die Fettleber und ihre Probleme.
Internist 1 (1966) 22

172. THALER, H.: Die Diagnose der Fettleber.
Dtsch. med. Wschr.
48 (1966) 2171

173. ULBRICHT, J.: Med. Welt S. 402 (1965)

174. WEPLER, W.: aus: Tagung des ärztl. Sachverständigenrates, Bonn (1961)

175. de WERRA, P.: Etiologie, morphologie et biologie de la steatose hepatique.
aus Praxis S. 231 (1967)

176. WESTERFLED, W.W., M.P. SHULMAN: Metabolism and caloric value of alcohol
J. amerk. med. ass. 170,197 (1959)

177. WEWALKA, F.: Fettleber.
aus Almanach der Leber-Gallen- u. Pankreaskrankheiten, 1962

178. WEWALKA, F.: Pathologie u. Klinik der Fettleber.
Münch. Med. Wschr. 1, 35 (1963)

179. WIELAND, O., D. NEUFELDT: Biochem. Zeitschrift 337 (1963) 349

180. WILDHIRT, E.: Acta hepato - splenol.
9, 245 (1962)

181. WILDHIRT, E.: aus: Weltkongreß f. Gastroenterologie München 1962
Vol. III. p. 257, Basel-New-York 1963

182. WILDHIRT, E.: Aktuelle Probleme der Fettleber in Theorie und Praxis.
Ärztl. Fortbildung 14 (1967) S. 132

183. WINDMUELLER, H.G., R.I. LEVY: Total inhibition of hepatic $_{D}$-Lipoprotein production in the rat by orotic acid.
J. Biol. Chem. 242 : 2246 (1967)

184. WOLF, H.P.: Insulin u. Intermediärstoffwechsel.
Dtsch. med. Wschr. 18 (1965) S. 835

185. WRUBEL, L.D., A.J. CUMMINS: Tetracycline and fatty liver.
Amer. J. Dig. Dis. 10 : 742 -744 (1965)

186. ZIEVE, L.: Jaundice, hyperlipemia and hemolytic anemia: a heretofore unrecognised syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis.
Ann. Int. Med. 48 : 471 (1958)

187. ZIMMERMANN, H.J., F.G. MAC MURRAY, H. RAPPAPORT
L.K. ALPERT: s. Lab. Clin. Med. 36 (1950) 912

Herrn Prof. Dr. H. Schwiegk danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Priv.-Doz. Dr. J. Eisenburg bin ich für die Überlassung des Themas, für die vielen Ratschläge und mannifache Hilfe bei der Gestaltung der Arbeit sowie für die Übernahme des Referates zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Geboren wurde ich am 8.3.41 in Fischen-Weiler als Sohn des Landwirts Valentin Holl und seiner Ehefrau Balbina, geb. Buhmann.
Von 1947 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Fischen/ Allgäu.
Anschließend trat ich in das humanistische Gymnasium in Kempten über, wo ich im Juli 1962 die Reifeprüfung ablegte.
Darnach leistete ich meinen Wehrdienst ab.
Im Wintersemester 1964/65 immatrikulierte ich mich an der Universität München für das Studium der Medizin. Hier legte ich im Oktober 1965 die naturwissenschaftliche und im Juli 1967 die ärztliche Vorprüfung ab.
Im Juni 1971 schloß ich das Medizinstudium mit dem Staatsexamen in München ab.